

Universidad de Alcalá

Facultad de Medicina

Departamento de Cirugía



**Evaluación Funcional y Estructural del Nervio Óptico
en Orbitopatía Graves mediante Potenciales Evocados
Visuales Multifocales, Tomografía de Coherencia
Óptica y Resonancia Nuclear Magnética**

Tesis Doctoral

María Natividad Rodríguez González

Madrid 2010

Universidad de Alcalá

Facultad de Medicina

Departamento de Cirugía

**Evaluación Funcional y Estructural del Nervio Óptico
en Orbitopatía Graves mediante Potenciales Evocados
Visuales Multifocales, Tomografía de Coherencia
Óptica y Resonancia Nuclear Magnética**

Tesis Doctoral

María Natividad Rodríguez González

Director: Prof. Dr. Román Blanco Velasco

Prof. Titular de Oftalmología

Co-directora: Prof. Dra. Consuelo Pérez Rico

Prof. Asociada de Oftalmología

Universidad de Alcalá



Universidad
de Alcalá

DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA
Campus Universitario - Facultad de Medicina
Ctra. Madrid-Barcelona, km. 33,600
28871 Alcalá de Henares (Madrid)
Tel.: 91 885 48 81. Fax: 91 885 47 14
E-mail: dep.cirugia@uah.es
<http://cirugia.uah.es>

D. MANUEL SÁNCHEZ CHAPADO, Catedrático de Urología y Director del Departamento de Cirugía de la Universidad de Alcalá

CERTIFICA: Que el trabajo presentado por **Dña. M^a Natividad Rodríguez González** titulado "EVALUACIÓN FUNCIONAL Y ESTRUCTURAL DEL NERVIÓ ÓPTICO EN ORBITOPATÍA GRAVES MEDIANTE POTENCIALES EVOCADOS VISUALES MULTIFOCAL, TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA Y RESONANCIA NUCLEAR MAGNÉTICA" ha sido realizado en el Departamento de Cirugía y reúne los requisitos científicos de originalidad y rigor metodológicos suficientes para poder ser presentado como tesis doctoral ante el tribunal que corresponda.

Y para que así conste, se expide el presente certificado en Alcalá de Henares, a veintisiete de mayo de dos mil diez.



Universidad
de Alcalá

DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA
Campus Universitario - Facultad de Medicina
Ctra. Madrid-Barcelona, km. 33,600
28871 Alcalá de Henares (Madrid)
Tel.: 91 885 48 81. Fax: 91 885 47 14
E-mail: dep.cirugia@uah.es
<http://cirugia.uah.es>

D. Román Blanco Velasco, Profesor Titular de Oftalmología del Departamento de Cirugía de la Universidad de Alcalá

y

Dña. M^a Consuelo Pérez Rico, Profesora Asociada en Ciencias de la Salud del Departamento de Cirugía de la Universidad de Alcalá

Como Directores de la presente Tesis Doctoral

CERTIFICAN

Que el trabajo titulado "EVALUACIÓN FUNCIONAL Y ESTRUCTURAL DEL NERVIÓ ÓPTICO EN ORBITOPÍA GRAVES MEDIANTE POTENCIALES EVOCADOS VISUALES MULTIFOCALLES, TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA Y RESONANCIA NUCLEAR MAGNÉTICA", realizado por **Dña. M^a Natividad Rodríguez González** reúne los requisitos metodológicos y valor científico adecuados como para ser presentado y defendido para optar al grado de Doctor por la Universidad de Alcalá.

Y para que así conste, se expide el presente certificado en Alcalá de Henares, a veintisiete de mayo de dos mil diez.

Roman Blanco

Consuelo Perez Rico

*A mi marido e hijos,
a mi madre y a mi padre in memoriam*

Agradecimientos

Al Dr. Román Blanco Velasco; ejemplo de sabiduría, generosidad e innovación. Por confiar en mí y darme la oportunidad de realizar este proyecto. Por su labor de dirección maestra y rigurosa.

A la Dra. Consuelo Pérez Rico; ejemplo de inteligencia, organización, tenacidad y capacidad de trabajo. Por su apoyo generoso, incansable e incondicional, ayuda imprescindible para la realización de este trabajo.

Al Dr. Rafael López-Para Giménez y al Servicio de Radiología del Hospital Príncipe de Asturias, porque sin su aportación no hubiera sido posible este estudio.

A Maribel, por su siempre disposición y ayuda.

A la familia Marsá Pérez por su comprensión y aportación fundamentales.

A Higinio, ejemplo de bondad, generosidad, inteligencia, esfuerzo y espíritu de sacrificio; por su apoyo siempre alegre e, incansable.

A mis hijos, por el tiempo robado y por darme siempre otra oportunidad.

A mis padres y hermanos que creyeron siempre en mí y me animaron al estudio.

A Rosalía e Higinio por compartir conmigo generosamente su gran sabiduría natural.

A Pedro, Nieves, Antonio y Olalla, por su gran amistad y apoyo.

A mis compañeros del Hospital de Guadalajara por la confianza y respaldo que me muestran cada día.

**El único límite para nuestra comprensión
del mañana serán nuestras dudas del presente.**

Franklin Delano Roosevelt

Índice

INTRODUCCIÓN	1
Orbitopatía Graves. Definición y nomenclatura	2
Notas históricas sobre la enfermedad de Graves	3
Antiguas teorías explicativas de la relación entre hipertiroidismo y proptosis	4
Contribución de Rundle y otros autores al conocimiento de la Orbitopatía Graves	6
Historia natural de la Orbitopatía Graves y su relación con el tiroides	7
Hipertiroidismo y Orbitopatía Graves	7
Eutiroidismo y Orbitopatía Graves	8
Hipotiroidismo y Orbitopatía Graves	8
Curso típico de la Orbitopatía Graves	8
Patogénesis	10
La inflamación	11
La adipogénesis de novo	11
Incremento de la producción de glucosaminoglicanos	12
Los autoantígenos	13
Los autoanticuerpos	14
La reacción inmune	15
La órbita una diana especial para la autoinmunidad del tiroides	17
El consumo de tabaco	17
Los factores desencadenantes	18
La influencia genética	18
Epidemiología	19
Co-morbilidades y Orbitopatía Graves	19
Manifestaciones clínicas	21

Neuropatía óptica distiroidea	25
Manifestaciones clínicas de Neuropatía Óptica Distiroidea	26
Tomografía de coherencia óptica en Orbitopatía Graves	30
Tomografía de Coherencia Óptica en Neuropatía Óptica Distiroidea	31
Potenciales evocados visuales en Orbitopatía Graves	33
Potenciales Evocados Visuales convencionales en la Neuropatía Óptica Distiroidea	34
Potenciales Evocados Visuales multifocales en la Neuropatía Óptica Distiroidea.	35
Diagnóstico por imagen en Orbitopatía Graves	37
Utilidad de la Tomografía Computarizada y de la Resonancia Nuclear Magnética en la Orbitopatía Graves	37
Pruebas de imagen en el diagnóstico de la Neuropatía Óptica Distiroidea	39
Otras técnicas de imagen	40
HIPÓTESIS DE TRABAJO	42
OBJETIVOS	44
PACIENTES Y MÉTODOS	47
Pacientes	48
Población muestral	48
Diseño del estudio	48
Criterios de inclusión/ exclusión	49
Evaluación clínica	49
Métodos	52
Perimetría estática automatizada	52
Tomografía de Coherencia Óptica	53
Potenciales Evocados Visuales multifocales	56
Resonancia Nuclear Magnética	65
Análisis estadístico	68

RESULTADOS	70
Datos epidemiológicos	71
Sexo	71
Edad	72
Raza	72
Datos clínicos	73
Tiempo de evolución de la Enfermedad de Graves	73
Tiempo de evolución de la Orbitopatía Graves	73
Antecedentes familiares de Enfermedad de Graves	73
Tratamiento tiroideo:	73
Consumo de tabaco	74
Niveles séricos hormonales	74
Comorbilidades	76
Datos oftalmológicos	77
Agudeza Visual	77
Presión intraocular en posición primaria de la mirada	78
Presión intraocular en supraducción	79
Excavación papilar	80
Signos de actividad clínica inflamatoria	81
Dolor opresivo retroocular	81
Dolor a los movimientos oculares	81
Eritema palpebral	81
Edema palpebral	82
Quemosis conjuntival	82
Eritema conjuntival	82
Edema de carúncula y/o plica	83
Puntuación CAS	83

Signos clínicos de severidad	84
Apertura palpebral	84
Exoftalmometría Hertel	85
Diplopía subjetiva	85
Queratitis	86
Neuropatía óptica	86
Puntuación de la severidad	86
Estudio del campo visual (perimetría Humphrey)	88
Desviación media	88
Desviación estándar del modelo	90
Análisis según criterios cluster de los defectos campimétricos (Desviación total de la perimetría Humphrey)	92
Estudio con la Tomografía de Coherencia Óptica	93
Espesor medio de la CFNR en 360° ("Avg RNFL Thick")	93
Espesor medio de la CFNR en el cuadrante temporal ("Tavg RNFL Thick")	94
Espesor medio de la CFNR en el cuadrante superior ("Savg RNFL Thick")	94
Espesor medio de la CFNR en el cuadrante nasal ("Navg RNFL Thick")	95
Espesor medio de la CFNR en el cuadrante inferior ("Iavg RNFL Thick")	96
Estudio con Potenciales Evocados Visuales Multifocales	98
Evaluación de las amplitudes del PEVmf (análisis interocular)	98
Evaluación de las amplitudes del PEVmf (análisis monocular)	100
Evaluación de las amplitudes del PEVmf (análisis interocular y monocular)	102
Evaluación de las latencias del PEVmf (análisis interocular)	104
Evaluación de la latencia media del PEVmf (análisis interocular)	106
Evaluación de las latencias del PEVmf (análisis monocular)	107
Evaluación de la latencia media PEVmf (análisis monocular)	109
Evaluación de las latencias del PEVmf (análisis interocular y monocular)	110
Análisis combinado de amplitudes y latencias del PEVmf	116

Estudio de Resonancia Nuclear Magnética	120
Exoftalmos	120
Medida de las áreas de las secciones transversales de los MOEs	121
Medida de los volúmenes de los MOEs	125
Medidas volumétricas de los tejidos orbitarios	128
Intensidad de señal intramuscular	132
Estudio de las comparaciones entre variables (clínica, perimetría Humphrey, OCT, PEVmf y RNM)	133
Correlaciones entre clínica, perimetría Humphrey y examen OCT	133
Comparaciones entre clínica y análisis PEVmf	136
Correlaciones entre el análisis de la perimetría Humphrey y la OCT	145
Comparaciones entre el análisis PEVmf, perimetría Humphrey y la OCT	147
Estudio de Resonancia Nuclear Magnética	153
Correlaciones entre exoftalmos vs medidas volumétricas de los tejidos orbitarios	156
Comparaciones entre la actividad clínica inflamatoria, grado de severidad y diversos parámetros radiológicos	159
Comparaciones entre el análisis del PEVmf y el estudio de RNM	163
DISCUSIÓN	167
Evaluación clínica de los pacientes con Orbitopatía Graves	168
La presión intraocular en los pacientes con Orbitopatía Graves	171
Análisis del nervio óptico mediante perimetría Humphrey, Tomografía de Coherencia Óptica y Potenciales Evocados Visuales Multifocales	175
Perimetría Humphrey	176
Tomografía de Coherencia Óptica	180
Potenciales Evocados Visuales Multifocales	182
Análisis morfológico mediante Resonancia Nuclear Magnética	195
Mediciones de las áreas de las secciones transversales y de los volúmenes de los MOEs	196

Exoftalmos y mediciones volumétricas de los tejidos orbitarios	205
Comparaciones entre el engrosamiento muscular y los signos clínicos de actividad y severidad en la Orbitopatía Graves	208
Ratios de intensidad de señal en el MOE más inflamado y su comparación con los signos clínicos de actividad y severidad en la Orbitopatía Graves	211
CONCLUSIONES	215
RESUMEN	218
Introduction	219
Patients and Methods	221
Multifocal visual-evoked potential recordings and analysis	221
Statistical analysis	223
Conclusions	224
BIBLIOGRAFÍA	226
Bibliografía	227

Abreviaturas

Ac	Anticuerpo
AV	Agudeza visual
<i>Avg RNFL Thick</i>	Espesor medio total de CFNR en 360°
CAS	Signos de actividad clínica
CCI	Coeficiente de correlación intraclase
CD	Cluster o grupo de diferenciación leucocitaria
CFNR	Capa de fibras nerviosas retinianas
CGRs	Células ganglionares de la retina
CoV	Coeficiente de variación
CTLA-4	Gen antígeno-4 linfocito T citotóxico
CV	Campo visual
DE	Desviación estándar
DM	Desviación media de sensibilidad luminosa
DPAR	Defecto pupilar aferente relativo
DSM	Desviación estándar del modelo
DT	Desviación total
E/P	Excavación papilar
ETA	Enfermedad tiroidea autoinmune
EUGOGO	<i>European Group on Graves' Orbitopathy</i>
GAG	Glucosaminoglicanos
GPAA	Glaucoma primario de ángulo abierto
GRS	Grupo muscular del elevador del párpado superior y recto superior
HLA	Antígeno leucocitario humano
HTO	Hipertensión ocular
<i>lavg RNFL Thick</i>	Espesor medio de CFNR en el cuadrante inferior
IC	Intervalo de confianza
IFN-γ	Interferón de tipo II o gamma

IgG	Inmunoglobulina G
IL	Interleuquinas
ISCEV	Sociedad Internacional de Electrofisiología Clínica de la Visión
LATS	<i>Long-acting thyroid stimulator</i>
MAVC	Mejor agudeza visual corregida
MOEs	Músculos extraoculares u oculares extrínsecos
<i>Navg RNFL Thick</i>	Espesor medio de CFNR en el cuadrante nasal
NOD	Neuropatía óptica distiroidea
NOIA	Neuropatía óptica isquémica
OCT	Tomografía de coherencia óptica
OD	Ojo derecho
OG	Orbitopatía Graves
OI	Ojo izquierdo
OS	Oblicuo superior
PEA	Perimetría estática automatizada
PEV	Potenciales evocados visuales
PEVc	Potenciales evocados visuales convencionales
PEVmf	Potenciales evocados visuales multifocales
PIO	Presión intraocular
PPAR-γ	Receptor-γ activado por proliferador de peroxisomas
ppm	Posición primaria de la mirada
RDI	Región de interés
RI	Recto inferior
RIGF-1	Receptor del factor de crecimiento relacionado con la insulina-1
RL	Recto lateral
RM	Recto medio
RMS	Media de la raíz cuadrada (<i>Root-mean square</i>)
RNM	Resonancia nuclear magnética
RTSH	Receptor de TSH
<i>Savg RNFL Thick</i>	Espesor medio de CFNR en el cuadrante superior

SIR	Ratio de intensidad de señal
SNR	Ratio señal/ ruido (<i>Signal-to-noise ratio</i>)
STIR	Secuencias <i>short-tau inversion-recovery</i> en RNM
T3	Triyodotironina
T4	Tiroxina
<i>Tavg RNFL Thick</i>	Espesor medio de CFNR en el cuadrante temporal
TC	Tomografía computarizada
Tg	Tiroglobulina
TGF-β	Factor transformador del crecimiento- β
Th	Linfocitos T helper o C4+
TIRM	Secuencias <i>turbo inversion-recovery magnitude</i> en RNM
TNF-α	Factor de necrosis tumoral- α
TRAb	Anticuerpos anti-RTSH
TRH	Hormona liberadora de tiotropina
TSH	Hormona estimulante del tiroides o tiotropina
VGT	Volumen total de la grasa orbitaria
VMG	Suma de VMT y VGT
VMT	Volumen muscular total
VOT	Volumen total de la cavidad orbitaria

Listado de tablas

Tabla 1	Sinónimos de la OG.
Tabla 2	Nomenclatura de los principales signos oculares de la OG.
Tabla 3	Signos de actividad clínica inflamatoria.
Tabla 4	Clasificación de la severidad de la OG. EUGOGO.
Tabla 5	Criterios diagnósticos de NOD. EUGOGO.
Tabla 6	Datos demográficos basales del grupo OG.
Tabla 7	Resumen de los datos de la exploración oftalmológica basal.
Tabla 8	Signos de actividad clínica (CAS) de la OG.
Tabla 9	Signos de severidad de la OG.
Tabla 10	Resumen de datos del análisis de perimetría Humphrey.
Tabla 11	Resumen de los datos del estudio mediante OCT.
Tabla 12	Alteraciones de los análisis del PEV mf en los pacientes con OG.
Tabla 13	Relación a nivel basal entre las amplitudes del PEV mf (análisis interocular y monocular) y la perimetría Humphrey (desviación total).
Tabla 14	Relación a nivel basal entre las latencias del PEV mf (análisis interocular y monocular) y la perimetría Humphrey (desviación total).
Tabla 15	Áreas de las secciones transversales de los MOEs.
Tabla 16	Volúmenes de los MOEs.
Tabla 17	Medidas volumétricas de los tejidos orbitarios.
Tabla 18	Correlaciones entre evaluación clínica, perimetría Humphrey y examen OCT.
Tabla 19	Comparaciones entre evaluación clínica y el análisis PEV mf .
Tabla 20	Comparaciones entre análisis PEV mf , perimetría Humphrey y examen OCT.
Tabla 21	Correlaciones entre las áreas de las secciones transversales y volúmenes de los MOEs.

Tabla 22	Correlaciones entre el ratio de intensidad de señal (SIR) del MOE más inflamado y otras medidas radiológicas.
Tabla 23	Correlación entre exoftalmos y diversos parámetros radiológicos.
Tabla 24	Correlaciones entre los <i>items</i> de severidad en la OG y diferentes parámetros radiológicos.
Tabla 25	Comparaciones entre el análisis PEV mf y el estudio de RNM.
Tabla 26	Estudios de la función del nervio óptico en OG mediante PEV c .
Tabla 27	Diferencias entre los registros PEV c y PEV mf en Neuritis Óptica.
Tabla 28	Relación de las ventajas relativas de los PEV mf y PEA en glaucoma.
Tabla 29	Estudios sobre áreas de secciones transversales de los MOEs en sujetos controles.
Tabla 30	Estudios que calculan el volumen de los MOEs en RNM.
Tabla 31	Medidas de volúmenes de los MOEs en sujetos controles mediante RNM.
Tabla 32	Intervalos de confianza en las mediciones de los volúmenes de los MOEs.
Tabla 33	Relaciones entre el volumen orbitario total y el exoftalmos en OG.

Listado de figuras

- Figura 1** Retratos de Parry, Graves y Basedow.
- Figura 2** Relación temporal entre el inicio de OG y del hipertiroidismo.
- Figura 3** Curva trifásica de Rundle.
- Figura 4** Proceso patogénico de la OG.
- Figura 5** Adipogénesis de *novo*.
- Figura 6** Incremento de la producción de GAG por los fibroblastos orbitarios.
- Figura 7** Perpetuación del proceso inflamatorio por el fibroblasto orbitario.
- Figura 8** Relación entre actividad y severidad en el curso natural de OG.
- Figura 9** Algoritmo diagnóstico de NOD.
- Figura 10** Analizador de Campos Humphrey, modelo 740i.
- Figura 11** OCT Stratus modelo 3000 (Carl Zeiss Meditec)
- Figura 12** Protocolo de análisis de espesor de CFNR en OCT: *"RNFL Thickness average both eyes"*.
- Figura 13** Sistema VERIS para registro de los PEV_{mf}.
- Figura 14** Representación esquemática del estímulo PEV_{mf}.
- Figura 15** Localización de los electrodos y canales de registro.
- Figura 16** Medida de la impedancia de los electrodos.
- Figura 17** Respuestas PEV_{mf} en un sujeto control.
- Figura 18** Análisis interocular de amplitudes (*"Best Channel"*).
- Figura 19** Análisis monocular de amplitudes (*"Best Channel"*).
- Figura 20** Análisis monocular e interocular de latencias (*"Best Channel"*).
- Figura 21** Medida del exoftalmos.
- Figura 22** Medida de las áreas transversales y volúmenes de los MOEs.
- Figura 23** Medida de la intensidad de señal del MOE más inflamado.
- Figura 24** Áreas de las secciones transversales de los MOEs.
- Figura 25** Volúmenes de los MOEs.
- Figura 26** Correlaciones entre CAS y los índices campimétricos a nivel basal en OG.

- Figura 27** Correlaciones entre variables del examen OCT y clínicas en OG.
- Figura 28** Relaciones entre amplitudes del PEV mf y MAVC en OG.
- Figura 29** Relaciones entre amplitudes del PEV mf y CAS en OG.
- Figura 30** Relaciones entre amplitudes del PEV mf y PIO en ppm en OG.
- Figura 31** Relaciones entre amplitudes del PEV mf y PIO supraducción en OG.
- Figura 32** Relaciones entre latencias del PEV mf y MAVC en OG.
- Figura 33** Relaciones entre latencias del PEV mf y CAS en OG.
- Figura 34** Relaciones entre latencias del PEV mf y PIO en ppm en OG.
- Figura 35** Relaciones entre latencias del PEV mf y PIO supraducción en OG.
- Figura 36** Correlaciones entre variables del examen OCT y los índices campimétricos en OG.
- Figura 37** Relaciones entre amplitudes del PEV mf y la DM de la perimetría Humphrey.
- Figura 38** Relaciones entre amplitudes del PEV mf y la DSM de la perimetría Humphrey.
- Figura 39** Relaciones entre latencias del PEV mf y la DM de la perimetría Humphrey.
- Figura 40** Relaciones entre latencias del PEV mf y la DSM de la perimetría Humphrey.
- Figura 41** Asociaciones entre variables del examen OCT y amplitudes y latencias del PEV mf .
- Figura 42** Correlaciones entre las áreas de las secciones transversales y volúmenes del RI y RM.
- Figura 43** Correlaciones entre el área total de las secciones transversales de los MOEs y medidas volumétricas.
- Figura 44** Correlaciones entre exoftalmos y medidas volumétricas.
- Figura 45** Correlaciones entre CAS y el área total de las secciones transversales de los MOEs.
- Figura 46** Correlaciones entre CAS y medidas volumétricas.
- Figura 47** Correlaciones entre CAS y el ratio de intensidad de señal (SIR).
- Figura 48** Curva ROC para las variables SIR y CAS.

- Figura 49** Asociaciones entre exoftalmos y amplitudes y latencias del PEV mf .
- Figura 50** Asociaciones entre VMT y amplitudes y latencias del PEV mf .
- Figura 51** Asociaciones entre VGT y amplitudes y latencias del PEV mf .
- Figura 52** Esquemas de la compresión del globo ocular y nervio óptico en supraducción en OG.
- Figura 53** Ejemplos de las alteraciones campimétricas funcionales en OG.
- Figura 54** Esquemas de la compresión del globo ocular y nervio óptico en relación con el reflejo de Bell en OG.

Introducción

ORBITOPATÍA GRAVES. DEFINICIÓN Y NOMENCLATURA

La orbitopatía Graves (OG) es una enfermedad autoinmune que representa la manifestación extratiroidea más común de la enfermedad de Graves.¹ Se trata de una enfermedad desfigurante e invalidante de la visión, que empeora considerablemente la calidad de vida de los pacientes afectados.²

La enfermedad ocular asociada a la enfermedad de Graves ha sido denominada con diferente nomenclatura a lo largo de la historia (*Tabla 1*). Actualmente el término más utilizado es el de OG, que describe la zona anatómica afectada por el proceso inflamatorio autoinmune, el contenido orbitario, y aunque no nos aclara su etiopatogenia enfatiza la enfermedad de Graves, condición que sufren, con pequeñas excepciones, la mayoría de los pacientes.³

Tabla 1. Sinónimos de la OG

Enfermedad ocular de Graves
Oftalmopatía Graves
Enfermedad de Graves oftálmica
Oftalmopatía de Von Basedow
Oftalmopatía asociada al tiroides
Exoftalmos tiroideo
Enfermedad de los ojos relacionada con el tiroides
Enfermedad ocular tiroidea

En la enfermedad de Graves, además de la *oftalmopatía u orbitopatía infiltrativa*, concurren el *bocio difuso*, la *hiperfunción tiroidea*, en ocasiones la *dermopatía infiltrativa o mixedema pretibial* y más excepcionalmente la *acropatía*. El mixedema pretibial se presenta en el 4% de pacientes con orbitopatía, y si ésta es severa su incidencia alcanza el 12%.⁴

NOTAS HISTÓRICAS SOBRE LA ENFERMEDAD DE GRAVES

Han sido numerosos los investigadores que durante más de 200 años, han descrito uno de los síndromes más misteriosos de la oftalmología.

Caleb Hillier Parry (Fig. 1A), en 1786 describió por primera vez un caso clínico con taquicardia, bocio y protrusión de ambos ojos, que fue publicado a título póstumo en 1823. Robert James Graves (Fig. 1B) en 1835, describió tres pacientes con bocio y palpitaciones, uno de ellos con protrusión de los ojos. Kart Adolph Von Basedow (Fig. 1C), en 1840 y 1848, discutió la asociación clínica entre exoftalmos, bocio y palpitaciones. Mientras que Graves se interesó más por los aspectos médicos generales del síndrome, fue Von Basedow el que prestó más atención a sus aspectos oftalmológicos. Rhen (1884) y Möebius (1887) fueron los primeros en establecer una relación causal entre hipertiroidismo y proptosis.



Figura 1. Retratos de: A) Caleb Hillier Parry, B) Robert J. Graves, C) Kart A. Von Basedow.

Varios clínicos famosos de los siglos XIX y XX describieron de forma meticulosa, las principales manifestaciones oculares de la enfermedad de Graves (*Tabla 2*). Si bien estos signos clínicos fueron de gran importancia para

el diagnóstico, en la actualidad el diagnóstico moderno se basa en otros parámetros.

Tabla 2. Nomenclatura de los principales signos oculares de la OG. Duke-Elder⁵

Dalrymple	1852	Retracción del párpado superior en posición primaria.
Kocher	1902	Mirada fija y atenta.
Holloway	1929	Retracción del párpado inferior.
Von Graefe	1864	Exposición de la esclera en la mirada hacia abajo.
Boston		Asinergia óculo-palpebral en la mirada hacia abajo.
Joffroy		Ausencia de pliegues frontales en la mirada hacia arriba
Rosenbach		Temblor en el cierre de los párpados.
Stellwag	1869	Parpadeo reflejo infrecuente e incompleto.
Enroth		Edema de los párpados.
Möebius	1886	Insuficiencia de convergencia
Gifford	1906	Dificultad en la eversión de los párpados.
Jellinek		Pigmentación anómala del párpado superior.
Goldzieher	1900	Hiperemia conjuntival
Knie		Asimetría en la dilatación pupilar.
Cowen		Reacción espasmódica en el reflejo consensual a la luz.

Antiguas teorías explicativas de la relación entre hipertiroidismo y proptosis

La presencia de proptosis en la OG ha sido justificada por numerosas teorías:

- Debilidad de la musculatura ocular extrínseca. *Cooper (1849)*.
- Contracción de los músculos lisos de la órbita por estimulación simpática. *Bernard (1852)*.
- Neurosis cardíaca. *Filehne (1879)*.

- Congestión vascular. *Von Graefe (1857), Moebius (1891), Fründ (1911).*
- Edema e infiltración grasa de la órbita. *Pochin y Rundle (1944).*
- Edema por mucopolisacáridos hidrofílicos. *Ludwig (1950).*

Hasta hace pocos años, proptosis era un signo característico de tirotoxicosis. Sin embargo, esta hipótesis podría no explicar el porqué la proptosis persiste o bien se incrementa después del control de la tirotoxicosis, ni por qué algunos pacientes tienen proptosis en ausencia de hiper o hipotiroidismo. Means, en 1945, clasificó la enfermedad de Graves en tres tipos: tirotoxicosis con o sin oftalmopatía y oftalmopatía con hiper, hipo y eutiroidismo.⁵ Pochin y Rundle postularon que la severidad del exoftalmos variaba en función de la actividad de la glándula pituitaria.

Tras el descubrimiento de la hormona estimulante del tiroides (TSH), a comienzos del siglo XX por Loeb y Basset, se consideró que una hipersecreción de TSH sería la causa de la enfermedad de Graves y de la OG. Sin embargo, esta teoría no se sostuvo al observarse que algunos pacientes con destrucción de la glándula pituitaria por irradiación, presentaban una severa proptosis. Más tarde, Adams, Purves y McKenzie (1956-58) descubrieron en el suero de pacientes con ablación de la pituitaria, un anticuerpo estimulante del tiroides, *long-acting thyroid stimulator* (LATS), y creyeron encontrar la sustancia que causaba la proptosis. LATS se encuentra en el 80% de los pacientes con tirotoxicosis no tratada, pero un exoftalmos severo ha sido descrito en pacientes sin LATS detectable. Así, el rol etiológico de LATS permanece aún sin aclarar. Actualmente existen argumentos para creer que la susceptibilidad para desarrollar enfermedad de Graves está determinada genéticamente y que el curso de la enfermedad está influenciado por factores exógenos.^{6,7}

Contribución de Rundle y otros autores al conocimiento de la Orbitopatía Graves

Rundle et al. (1944-60) contribuyeron al conocimiento de la OG aportando mediciones sistemáticas sobre diferentes parámetros oculares, tales como la proptosis, extensión de los movimientos oculares y de la apertura palpebral, que siguen utilizándose actualmente en la exploración clínica de estos pacientes.⁸ También, describieron la historia natural de la OG en la que hoy conocemos como *Curva trifásica de Rundle*, con una fase inicial activa de deterioro progresivo que refleja la evolución del proceso autoinmune, seguida de una fase de lenta mejoría espontánea, después de la cual la orbitopatía se estabiliza,⁹ y fue pionero en introducir el concepto de OG activa y su implicación en el tratamiento. Además, Rundle demostró infiltración grasa de los músculos extraoculares (MOEs) en el 85% de los pacientes con tirotoxicosis.¹⁰

Varios autores^{11,12} contribuyeron al tratamiento de la OG introduciendo criterios para la evaluación clínica de los efectos de la radioterapia orbitaria, que han sido aplicados posteriormente en otras modalidades terapéuticas. Kriss et al.¹¹ demostraron también, la relación entre el tiroides y la órbita tras inyectar tiroglobulina (Tg) radioactiva en la glándula tiroidea.

En la década de los 80, con la incorporación de la Medicina Basada en la Evidencia en el estudio de la OG, se hizo posible la comparación de resultados entre los distintos grupos científicos. Se destacan las aportaciones de los grupos de Pinchera (Pisa, Italia),¹² de Kahaly (Mainz, Alemania),¹³ y de Wiersinga (Amsterdam, Holanda).¹⁴ Por último, resaltar la labor del grupo médico europeo multidisciplinar EUGOGO (*European Group on Graves' Orbitopathy*) constituido en 1999, que aporta conocimientos consensuados sobre el manejo y tratamiento más eficiente de estos pacientes.¹⁵

HISTORIA NATURAL DE LA ORBITOPATÍA GRAVES Y SU RELACIÓN CON EL TIROIDES

La OG, se asocia más frecuentemente con hipertiroidismo, pero también puede presentarse en otros tipos de disfunciones tiroideas como hipotiroidismo, tiroiditis de Hashimoto y eutiroidismo.¹⁶

Hipertiroidismo y Orbitopatía Graves

La OG puede preceder o seguir el inicio del hipertiroidismo, pero en la mayoría de los casos OG se desarrolla al mismo tiempo que el hipertiroidismo (Fig. 2). Esto sugiere que podría existir un factor etiopatogénico común entre las manifestaciones tiroideas y oculares de la enfermedad de Graves.¹⁷

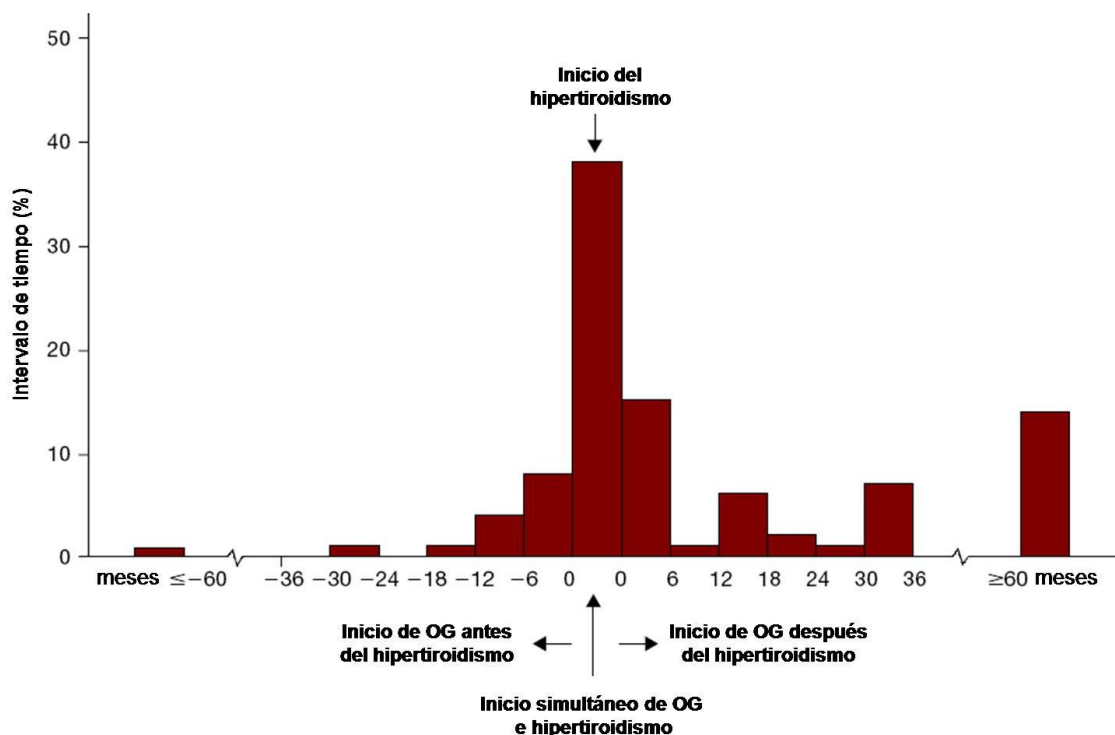


Figura 2. Relación temporal entre el inicio de la OG y del hipertiroidismo. Wiersinga WM, 1988.¹⁷

Eutiroidismo y Orbitopatía Graves

La OG eutiroides ocurre en el 5-10% de los pacientes, y cursa con niveles normales de hormonas tiroideas circulantes. Sin embargo, en estos pacientes puede objetivarse una historia familiar positiva de enfermedad tiroidea por la presencia de anticuerpos (Ac) que estimulan el receptor TSH (RTSH), una respuesta anómala a la hormona liberadora de tirotrópica (TRH), o Ac anti-Tg aislados positivos. Más del 50% de estos pacientes desarrollarán hipertiroidismo a los 18 meses del inicio del cuadro clínico¹ y un 10% desarrollarán un hipotiroidismo primario autoinmune con títulos altos o moderados de Ac anti-Tg.

Hipotiroidismo y Orbitopatía Graves

Se ha demostrado que la severidad de la OG puede ser mayor en los pacientes con hipotiroidismo primario que con hipertiroidismo Graves.¹⁸ También se ha descrito un empeoramiento de la OG en la enfermedad de Graves al alcanzarse el status de hipotiroidismo con el tratamiento, especialmente con radio-iodo (I^{131}).¹⁹ Por lo tanto, se debe evitar el hipotiroidismo en los pacientes con OG.²⁰

Curso típico de la Orbitopatía Graves

El curso clínico típico de la OG viene reflejado en la *Curva trifásica de Rundle* (Fig. 3). La fase inicial activa de deterioro progresivo puede durar varios meses y refleja la evolución del proceso autoinmune con inflamación de los tejidos retrobulbares, infiltración linfocítica, producción de glucosaminoglicanos (GAG) y edema. Una vez que la actividad decae, experimenta una mejoría lenta espontánea que puede durar uno o más años, después de la cual la orbitopatía se estabiliza (fase estática). Con la regresión de la inflamación se

instaura la fibrosis, de forma que los tejidos orbitarios no vuelven a su estado previo, así la proptosis y la alteración crónica de los MOEs permanecen como signos residuales.⁸

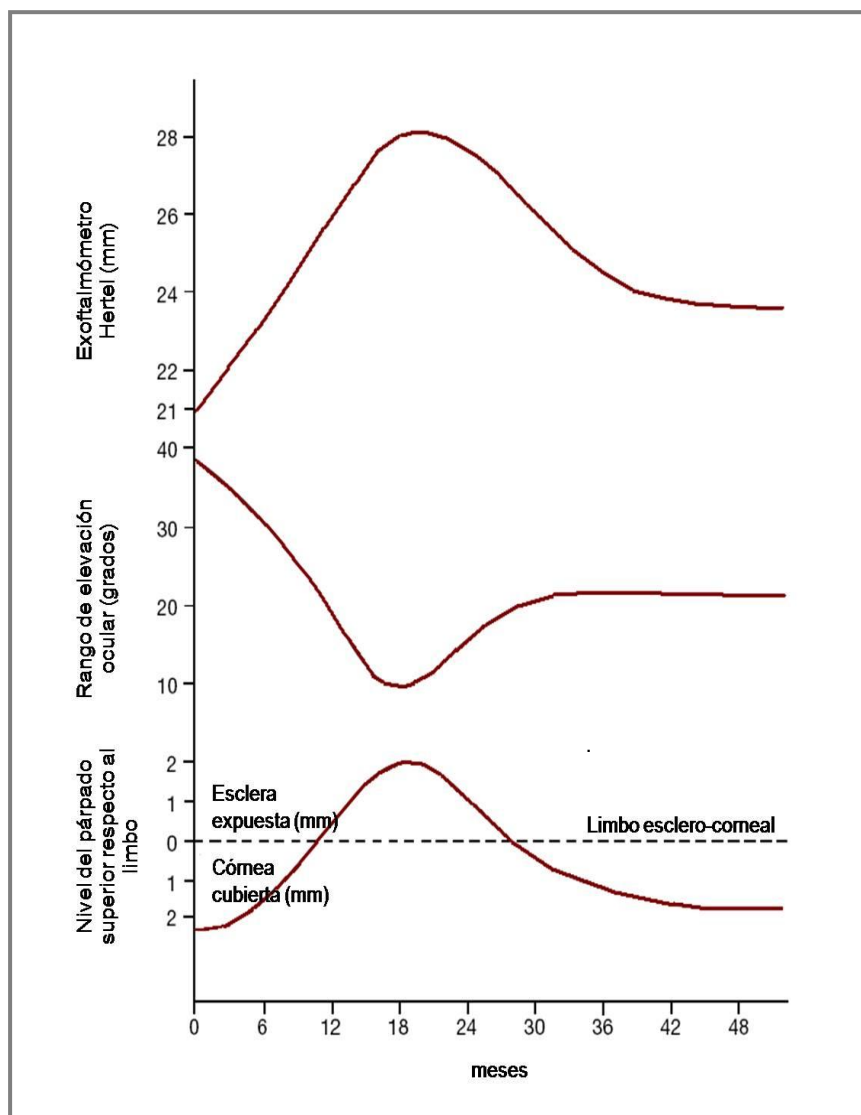


Figura 3. Curva trifásica de Rundle. Evolución de varios parámetros de severidad. Representa la historia natural de OG. Fase inicial dinámica de deterioro progresivo y remisión seguida de la fase final estática

PATOGÉNESIS

En la actualidad se acepta que OG es una enfermedad autoinmune, relacionada en casi el 100% de los casos con la enfermedad tiroidea autoinmune (ETA).

Los cambios patológicos en los tejidos orbitarios incluyen:

- Inflamación.
- Expansión de tejido adiposo en el tejido conectivo del perimisio y del endomisio muscular y en el tejido conectivo graso que rodea los MOEs.
- Exceso de producción de GAG por los fibroblastos orbitarios, lo que conduce a un incremento del volumen de los MOEs y del tejido conectivo/ adiposo orbitario (Fig. 4).

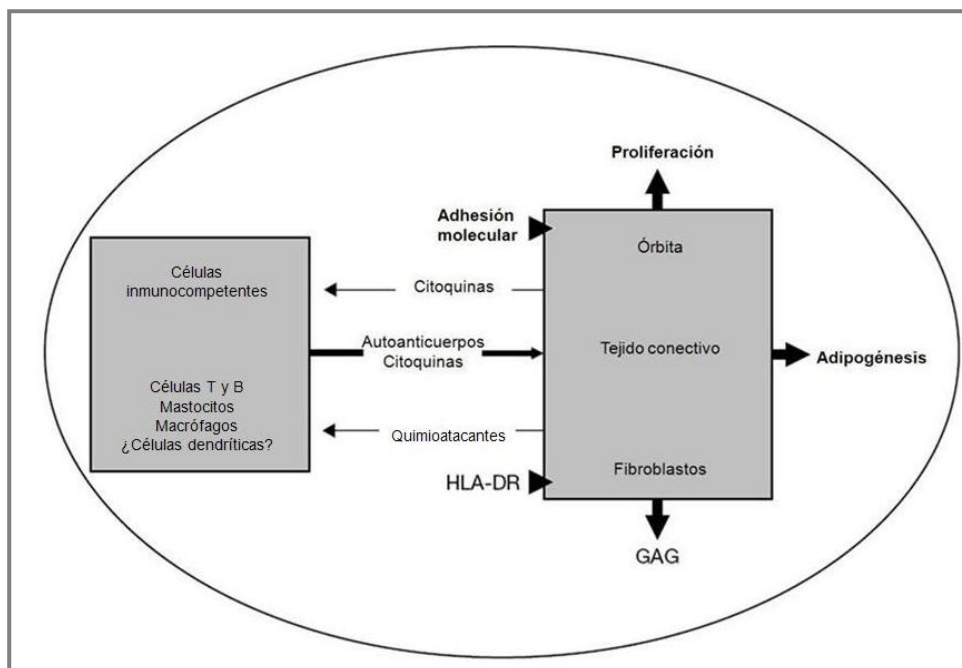


Figura 4. Proceso patológico de la OG. Interacciones orbitarias entre las células inmuno-inflamatorias y los fibroblastos orbitarios: consecuencias funcionales.

La inflamación

Se caracteriza por la infiltración precoz, difusa o focal, del endomisio muscular y del tejido conectivo graso por células mononucleares,²¹ tales como linfocitos T, grupo de diferenciación (CD)4+ o CD8+, CD45RO+, CD45RB+ y ocasionalmente linfocitos B. Se pueden observar también, algunos mastocitos con distribución perivascular. Los macrófagos abundan en la fase precoz y en menor proporción en fase tardía y hay una sobreexpresión en las células intersticiales, incluyendo fibroblastos, de antígeno leucocitario humano (HLA)-DR en todo el proceso, pero no en las fibras musculares. Así como los linfocitos, las células plasmáticas y los macrófagos se incrementan en número, los fibroblastos se hipertrofian e hiperplasian produciendo colágeno y mucopolisacáridos. Microscópicamente los MOEs se hallan edematosos con incremento del contenido de grasa, mucina y agua. La evolución del proceso proliferativo de los fibroblastos en el perimisio conduce finalmente a fibrosis y esclerosis con atrofia muscular.

La adipogénesis de novo

Se considera que los fibroblastos orbitarios son las células diana del ataque autoinmune. Estos fibroblastos poseen una gran heterogeneidad fenotípica, una subpoblación localizada en el tejido conectivo de los MOEs producen ácido hialurónico y prostanoïdes inflamatorios; y otra, los proadipocitos, localizados principalmente en el compartimento graso, pueden diferenciarse en adipocitos maduros.^{22,23} Lo que explicaría la afectación predominantemente muscular o del tejido adiposo en los diferentes casos.²⁴

La adipogénesis *de novo* en el tejido conectivo/ adiposo orbitario (Fig. 5) se demuestra por un incremento del RNAm de los genes inmediatos relacionados con los adipocitos, incluido el inductor angiogénico, o bien por una expresión incrementada de: *peroxisome proliferator-activated receptor-γ* (PPAR-γ), factor 1 proadipocito, adiponectina, leptina y estearil-CoA desaturasa.²⁵ *In vivo*, en pacientes con diabetes tipo 2 tratados con agonistas

del PPAR- γ (pioglitazone), se observó un incremento de la protrusión del globo ocular,²⁶ en concordancia con los estudios *in vitro*.

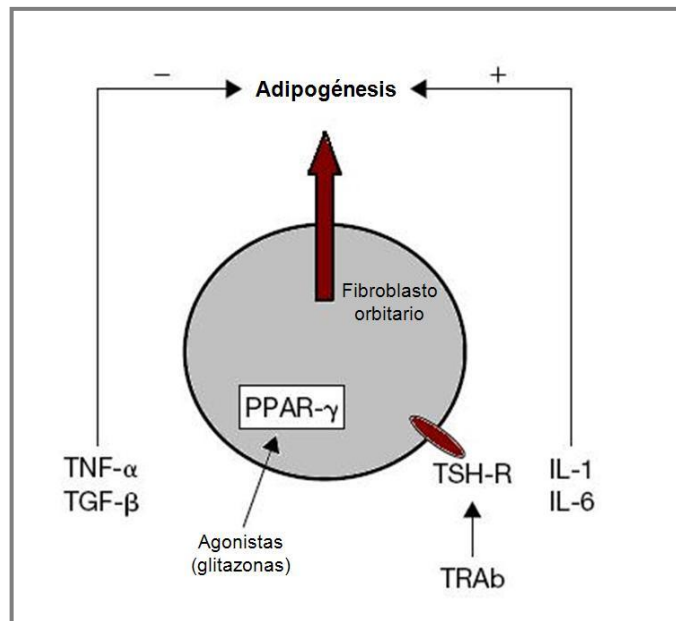


Figura 5. Adipogénesis de *novo*. Diferenciación de fibroblastos proadipocíticos en adipocitos. Evolución regulada por las citoquinas y la activación del PPAR- γ .

Incremento de la producción de glucosaminoglicanos

El tejido conectivo/ adiposo de la órbita y los MOEs son particularmente ricos en GAG, sobre todo en condroitín sulfato e hialuronato, molécula muy hidrofílica. Las hialuronan sintetasas están sobreexpresadas en los fibroblastos orbitarios y sobrerreguladas en presencia de varias citoquinas, especialmente de la interleuquina (IL)-1 β . El incremento de los tejidos blandos orbitarios en OG, se explica por el acumulo de GAG y de edema en el tejido conectivo de los MOEs (Fig. 6).

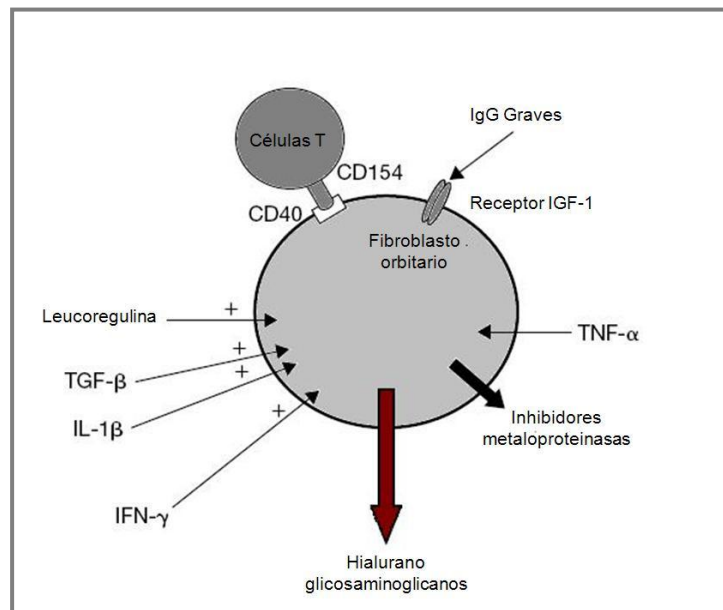


Figura 6. Incremento de la producción de GAG por los fibroblastos orbitarios. Los fibroblastos no expresan hialuronidasa por lo que el hialuronato se acumula.

Los autoantígenos

La asociación íntima entre OG y ETA ha permitido postular que los tejidos orbitarios y el tiroides compartirían un mismo antígeno, pero este dilema está todavía sin resolver.²⁷

- Tiroglobulina: su presencia ha sido demostrada en la órbita de pacientes con OG, fundamentalmente a nivel del tejido fibroadiposo. Sin embargo, la falta de correlación entre OG y la presencia de Ac anti-Tg, así como su débil adhesión a las estructuras orbitarias, no apoyan esta hipótesis.
- Receptor TSH: es el principal antígeno relacionado con la patogénesis de la enfermedad de Graves. En los tejidos orbitarios de pacientes con OG se ha observado una sobreexpresión de los transcriptores del RTSH en comparación con sujetos controles, y una proteína RTSH funcional.²⁸ *In vitro*, la sobreexpresión del RTSH corre paralela a la diferenciación

adipogénica de los fibroblastos proadipocíticos de la órbita, y la IL-6 aumenta a ambos.²⁹ Sin embargo, el nivel de expresión del RTSH en la órbita es muy bajo, a pesar de la sobreexpresión de citoquinas inflamatorias, incluso en pacientes en fase activa de OG.³⁰ Además, el RTSH es detectable en muchos tejidos no relacionados con enfermedad de Graves y OG. Recientemente, se ha demostrado que la transfección de proadipocitos orbitarios con un RTSH activado mutado bloquea la adipogénesis inducida por PPAR- γ mientras que estimula la diferenciación de adipocitos.³¹

- Receptor del factor de crecimiento relacionado con la insulina-1 (RIGF-1): se ha demostrado la presencia de Ac anti-RIGF-1 circulantes en los pacientes con OG que podrían activar la expresión de quimoquinas RANTES, IL-16 y hialuronato en los fibroblastos orbitarios.^{32,33}
- Antígenos de los músculos extraoculares: todavía no se han identificado de forma evidente auto-antígenos de los MOEs en relación con OG.

Los autoanticuerpos

Existe una asociación epidemiológica entre OG y los auto-Ac anti-RTSH (TRAb) que se demuestra por:

- En casi el 100% de los pacientes con OG se detectan niveles de TRAb.
- En la OG asociada a tiroiditis autoinmune también se han detectado niveles de TRAb.
- Existe una correlación significativa entre la presencia y/o niveles de TRAb y a severidad de OG.³⁴

Kvetny et al.³⁵ evidenciaron una correlación muy significativa en OG entre niveles de TRAb y signos de actividad clínica (CAS),³⁶ así como una baja correlación entre niveles de TRAb y proptosis. Otro estudio clínico mostró que los niveles y la prevalencia de TRAb se encontraban más elevados en

pacientes con un curso de OG severo.³⁷ En el 50% de estos pacientes, los niveles de TRAb fueron un factor de riesgo significativo de OG e independiente de la edad y del consumo de tabaco.

Sin embargo, los TRAb no son responsables directos de OG, como se demuestra por la ausencia de OG en neonatos con hipertiroidismo TRAb-inducido.

La reacción inmune

Las células inflamatorias, linfocitos T y B, macrófagos y mastocitos infiltran la órbita con gran liberación de citoquinas y activación de los fibroblastos orbitarios (Fig. 7).

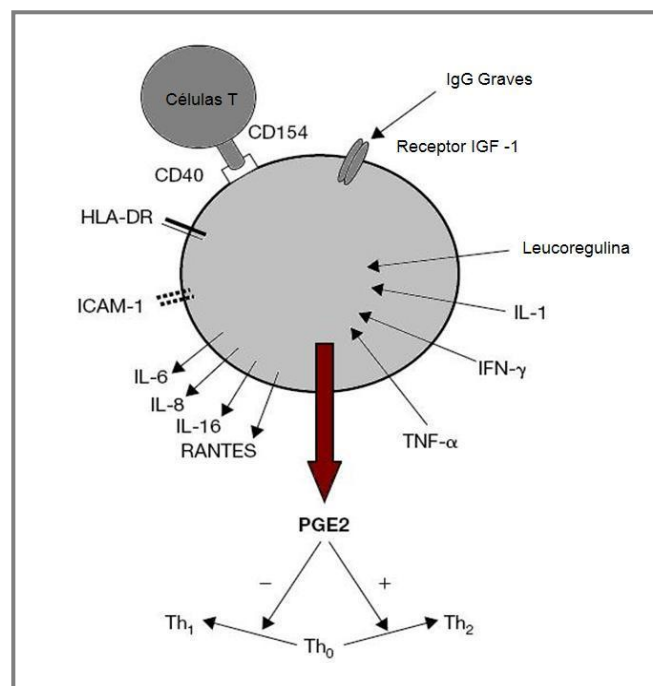


Figura 7. El fibroblasto orbitario activa y mantiene el proceso inflamatorio a través de la expresión de HLA-DR, de la adhesión de otras moléculas y de la producción de citoquinas y quimioatracantes.

La IL-1, IL-4 y el interferón- γ (IFN- γ) se han detectado en el tejido conectivo orbitario de los pacientes con OG. Los linfocitos T obtenidos de tejidos orbitarios de pacientes con OG provocaron un patrón mixto de IL: T helper1 (Th1) y Th2; mientras el patrón Th1 [IL-2, IFN- γ , factor de necrosis tumoral- α (TNF- α)] predomina en la fase inicial de OG, el patrón Th2 (IL-4, IL-5, IL-10) podría estar asociado a la fase de remisión.³⁸ También se ha demostrado que la IL-6 se halla en la mayoría de clones de células T de la OG.

In vitro, se ha observado que las citoquinas tienen efectos estimulantes sobre los fibroblastos orbitarios:

- Incrementan la expresión de moléculas de HLA clase 2.
- Estimulan la producción de quimioatracantes (IL-16, RANTES) y de IL-6.
- Estimulan la producción de prostaglandinas E2, modulador de la respuesta inmune.
- Aumentan la síntesis de GAG.
- Inducen la remodelación de la matriz extracelular a través de la modulación del medio proteolítico pericelular.
- Estimulan la diferenciación adipocítica: factor transformador del crecimiento- β (TGF- β), INF- γ , e IL-1, pero el INF- α es más bien un inhibidor.

Además, se ha demostrado que los fibroblastos orbitarios sobre-regulados por INF- γ expresarían el antígeno de diferenciación leucocitaria CD40. Este hecho permitiría su interacción directa, a través del ligando CD145, con las células T activadas, lo que daría lugar a su activación como se evidenciaría por la inducción de IL-6 y IL-8.³⁹

Finalmente, las inmunoglobulinas G (IgG) de pacientes con enfermedad de Graves pueden estimular los fibroblastos orbitarios para producir linfocitos quimioatracantes, posiblemente mediado por RIGF-1.

La órbita una diana especial para la autoinmunidad del tiroides

Basándose en la hipótesis de que órbita y tiroides comparten un mismo antígeno, se podría explicar la afectación de los tejidos orbitarios como resultado de una combinación de factores, incluyendo: a) la presencia en la órbita de estructuras antigénicas reconocidas por las células T autoreactivas involucradas en ETA y, b) factores locales como la presencia de fibroblastos proadipocíticos con una exagerada respuesta a las citoquinas proinflamatorias.

Otros factores que podrían contribuir a esta asociación entre órbita tiroides serían:

- Vía linfática de drenaje compartida, por lo que el paso de células dendríticas originadas en el tiroides podrían alcanzar la órbita.⁴⁰
- Los linfocitos B RTSH auto-reactivos podrían actuar localmente como células presentadoras de antígenos e iniciar el desarrollo de una autoinmunidad local, modulada por factores como el gen antígeno-4 linfocito T citotóxico (CTLA4), que podría estar relacionado con la susceptibilidad a padecer OG.

El consumo de tabaco

El tabaco es el factor de riesgo modificable más importante en la OG,⁴¹ aumenta la incidencia, severidad y riesgo de progresión de la misma y además, los fumadores presentan una peor respuesta al tratamiento. El riesgo de desarrollar OG en los pacientes con enfermedad de Graves es 5 veces mayor en fumadores, siendo el efecto del tabaco dosis dependiente. Sin embargo, los niveles séricos de citoquinas no difieren entre pacientes OG fumadores y no fumadores. Por lo tanto, dejar de fumar es una medida preventiva en la OG.

Los factores desencadenantes

Los factores que pueden desencadenar un cuadro de OG en el contexto de ETA son los siguientes:

- El tratamiento de la enfermedad de Graves con radio-iodo (I^{131}) puede agravar una OG activa, especialmente en fumadores y con niveles elevados de triyodotironina (T3).⁴²
- El desarrollo de un hipotiroidismo iatrogénico.²⁰
- El consumo de tabaco.
- Otro posible factor más discutible sería el trauma local.

La influencia genética

Factores como sexo y edad se relacionan más significativamente con la severidad que con la incidencia de OG.⁴³ Varios estudios han demostrado el papel de la herencia en la enfermedad de Graves, pero una predisposición genética familiar en OG no ha sido evidenciada.⁴⁴ El gen CTLA4 se ha asociado con mayor susceptibilidad a padecer OG, y la presencia del alelo G con un incremento de su severidad. También en esta enfermedad como en otros desordenes autoinmunes, el polimorfismo del exón CTLA4 se ha asociado a formas más severas de OG.^{45,46}

EPIDEMIOLOGIA

La prevalencia de la OG está influenciada fundamentalmente por la sensibilidad del método de detección. Así, OG es clínicamente relevante en el 25-40% de los pacientes con enfermedad de Graves, si bien con pruebas de imagen la mayoría de los pacientes tienen cambios subclínicos.^{47,48}

Su incidencia anual es de 16×10^5 en mujeres y de 3×10^5 en varones⁴⁹ y la edad media de presentación de 44-49 años.^{47,50,51} La OG es más severa en hombres y en edades más avanzadas a pesar del sexo,^{52,53} posiblemente debido a un mayor consumo de tabaco, lo que explicaría también la elevada incidencia de OG en niños y adolescentes.^{54,55} En los pacientes de mayor edad es frecuente la presentación unilateral o asimétrica de OG, así como encontrar un eutiroidismo o hipotiroidismo en el momento de su presentación.⁵²

Existen diferentes susceptibilidades genéticas entre etnias a padecer OG. Los europeos tienen mayor riesgo de desarrollar OG que los asiáticos, con una prevalencia del 42% en comparación con el 7,7% de estos últimos, posiblemente debido al polimorfismo común -318 C/T en la región promotora CTLA4 de los genes en los pacientes chinos con enfermedad de Graves.⁵⁶ En los últimos años, la prevalencia y la severidad de OG han decrecido. Esta tendencia podría atribuirse al diagnóstico y tratamiento precoz de la enfermedad de Graves y también, a una mayor colaboración entre endocrinólogos y oftalmólogos.⁵⁷ Además, el descenso del consumo de tabaco sería otro factor implicado en este hecho.⁵⁸

Co-morbilidades y Orbitopatía Graves

En los pacientes con OG es frecuente encontrar una elevación de la presión intraocular (PIO) en supraducción,⁵⁹ debido a la menor elasticidad del músculo recto inferior (RI) que comprimiría el globo ocular.⁶⁰ Esta elevación de PIO no produce lesión glaucomatosa.⁶⁰

La prevalencia de diabetes mellitus tipo I en pacientes con OG es superior a la población normal.^{51,61} En estos pacientes, la incidencia de neuropatía óptica distiroidea (NOD) se halla incrementada, debido a una deficiente oxigenación del nervio óptico por la vasculopatía diabética y las alteraciones plaquetarias, con mayor repercusión del efecto compresivo por parte de los MOEs engrosados.^{61,62} La recuperación de la visión tras descompresión orbitaria es peor en los pacientes diabéticos.^{61,63}

La miastenia gravis es 50 veces más frecuente en pacientes con OG que en la población normal.⁶⁴

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Ante la sospecha diagnóstica de OG, tenemos que cumplir obligatoriamente tres objetivos: 1) verificar el diagnóstico de OG, 2) identificar la fase de actividad clínica de la enfermedad y 3) evaluar el grado de severidad de la misma.

- 1) La forma de presentación clínica de OG es heterogénea y generalmente bilateral aunque asimétrica.⁶⁵ En el contexto de una alteración en la regulación del tiroides el diagnóstico de OG ofrece pocas dudas si se acompaña de signos típicos, como la presencia de inflamación y edema de los tejidos blandos orbitarios, retracción del párpado superior con acampanamiento de su contorno temporal (~90% de los casos),⁶⁶ y/o una restricción de la motilidad ocular extrínseca.⁶⁷
- 2) La OG tiene una historia natural predecible y su actividad indica inflamación, y por lo tanto posibilidad de modulación con tratamiento médico,^{66,68} mientras que en la fase inactiva final, la cirugía rehabilitadora es más adecuada.

Síntomas: el 40% de los pacientes en fase activa desarrollan síntomas de irritación de la superficie ocular, con epifora, fotofobia y sensación de cuerpo extraño.^{52,66,69,70} Otros síntomas muy sugerentes de enfermedad activa, pero menos frecuentes, son el dolor orbitario, cuando la órbita está congestionada, y la diplopía intermitente que se manifiesta por la mañana al despertar, asociada a dolor en posiciones extremas de la mirada. También indican OG activa las alteraciones no corregibles de la agudeza visual (AV) y/o alteraciones en la visión de los colores, marcadores potenciales de NOD, a pesar de no ser referidos por todos los pacientes.^{52,66,69,71}

Signos: Mourits et al.⁷² idearon una guía clínica CAS, de signos de actividad clínica inflamatoria (*Tabla 3*), que es ampliamente utilizada en la práctica clínica y permite con facilidad clasificar a la mayoría de los pacientes con OG en activos o inactivos. CAS consta de 10 *items*, cada uno de ellos con un valor absoluto de 1 punto, que hacen referencia a los signos y síntomas clásicos de inflamación: dolor, rubor, edema e impotencia funcional. A los pacientes vistos por primera vez en consulta se les evalúa los 7 primeros *items* en relación con la inflamación de los tejidos blandos orbitarios, y en las siguientes exploraciones, la progresión del grado de severidad de la OG con los 3 últimos *items*.

Tabla 3. Signos de actividad clínica inflamatoria. Mourits et al.⁷²

Dolor opresivo retrobulbar
Dolor con los movimientos oculares
Eritema palpebral
Edema periorbitario
Quemosis conjuntival
Eritema conjuntival
Edema de carúncula y/o plica
Incremento de ≥ 2 mm en la proptosis en los últimos 1-3 meses
Descenso de la AV en ≥ 1 líneas en los últimos 1-3 meses
Descenso de los movimientos oculares de $\geq 5^\circ$ en los últimos 1-3 meses

Varios estudios^{34,35} que correlacionaron CAS con la respuesta a la inmunomodulación en OG, le concedieron un valor predictivo positivo del 80% para un CAS $\geq 3/7$ o $\geq 4/10$. Se ha intentado mejorar la exactitud del diagnóstico de OG activa mediante ensayos con TRAb, determinaciones de GAG en orina y suero, serología de amplio rango de citoquinas,

ecografía A, resonancia nuclear magnética (RMN), escintigrafía,^{34,73-78} pero ninguno de estos métodos ha conseguido de forma individualizada detectar actividad clínica en OG y predecir la respuesta al tratamiento, aunque sí de forma conjunta como modelo de predicción multivariable.⁷⁹

- 3) La severidad describe la alteración estética o funcional del paciente con OG. La clasificación NOSPECS, modificada por Werner⁸⁰ en 1977, nos recuerda los parámetros a evaluar en la graduación de la severidad de la OG. Actualmente, es más utilizada la clasificación EUGOGO (*Tabla 4*) que divide en tres categorías la progresión de la severidad: leve, moderada-severa y amenazante para la visión, con el fin de facilitar la aplicación de estrategias terapéuticas adecuadas a cada grupo de pacientes con OG.¹⁵ Además, este protocolo recomendado por EUGOGO tiene en cuenta la historia natural de la enfermedad (Fig. 8).

Tabla 4. Clasificación de la severidad de la OG. EUGOGO

1. OG amenazante para la visión:

Pacientes con neuropatía óptica distiroidea y/o úlcera corneal.

2. OG moderada-severa:

Pacientes con afectación de su calidad de vida y con uno o varios de los siguientes signos clínicos: retracción palpebral ≥ 2 mm, alteración moderada o severa de tejidos blandos orbitarios, exoftalmos ≥ 3 mm, diplopía constante o intermitente.

3. OG leve:

Pacientes sin afectación de su calidad de vida y con uno o varios de los siguientes signos clínicos: retracción palpebral < 2 mm, afectación leve de los tejidos blandos orbitarios, exoftalmos < 3 mm.

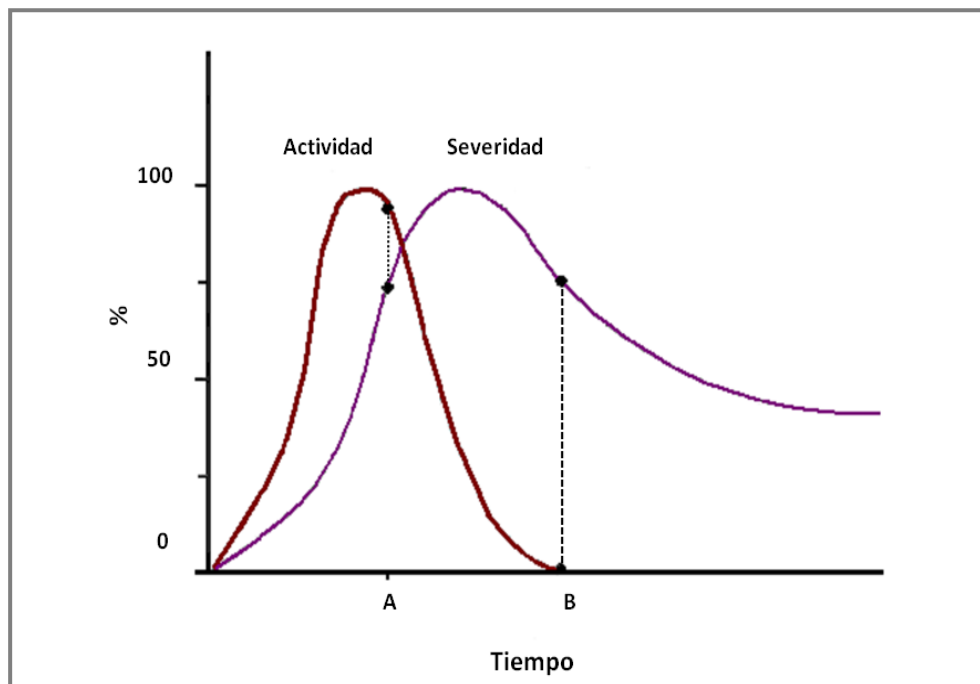


Figura 8. Relación entre actividad y severidad en el curso natural de OG. A igual grado de severidad, el tratamiento inmunosupresor es más efectivo en fase activa (A) que en fase inactiva (B).

NEUROPATÍA ÓPTICA DISTIROIDEA

Las neuropatías ópticas son una causa frecuente de pérdida de visión, su diagnóstico y etiología se establecen a menudo sobre los datos clínicos. Un comienzo agudo orienta su diagnóstico hacia causas desmielinizantes, inflamatorias, isquémicas o traumáticas; sin embargo, un curso más gradual señala causas de tipo compresivo, toxico/nutricionales o hereditarias. Los signos clínicos clásicos de neuropatía óptica son los defectos del campo visual (CV), la discromatopsia y la alteración de los reflejos pupilares. Hay otras pruebas que complementan y apoyan este diagnóstico, pero la perimetría ya sea estática automática o manual cinética es fundamental en su diagnóstico. Las neuropatías de tipo compresivo son una entidad poco frecuente, la mayoría de los casos originados por OG, aunque hay que descartar otras etiologías de tipo tumoral ya sea orbitario o intracraneal, traumática, inflamatoria e infiltrativa. El daño compresivo del nervio óptico puede estar ocasionado por isquemia o por interrupción del transporte axonal. Las pruebas de neuroimagen como la tomografía computarizada (TC) o la RNM, así como nuevas técnicas de evaluación del nervio óptico como la tomografía de coherencia óptica (OCT) y los potenciales evocados visuales multifocales (PEV mf) sirven de apoyo para el diagnóstico diferencial entre las diferentes neuropatías compresivas.

La NOD por afectación de la función del nervio óptico se manifiesta en aproximadamente un 3-5% de pacientes con OG.⁴⁸ El mecanismo fisiopatológico de NOD es probablemente multifactorial, pero principalmente relacionado con un incremento de volumen de los tejidos conectivos, particularmente de los MOEs cerca del ápex orbitario,⁸¹ denominado hacinamiento apical (*apical crowding*).⁸² El engrosamiento muscular produciría neuropatía óptica por compresión directa del nervio óptico o de su aporte sanguíneo. Otro factor sería el incremento de la presión retrobulbar en relación con un septum orbitario rígido y un grado leve de exoftalmos.⁸³ Más raramente, la NOD se relaciona con el estiramiento del nervio óptico, que puede demostrarse radiológicamente por el cambio de contorno del polo posterior del globo ocular que adopta la forma de “V”.

La edad avanzada y el sexo masculino son dos factores de riesgo para desarrollar NOD. Otro posible factor específico sería la diabetes mellitus, en la cual la incidencia de NOD alcanza el 33%.⁶¹ También, la vasculopatía inducida por el consumo de tabaco se asocia a OG severa.⁸⁴ Entre los factores de riesgo locales se destacan la restricción de los movimientos oculares principalmente en la elevación⁷¹ y el grado de engrosamiento de los MOEs.⁸¹

Manifestaciones clínicas de Neuropatía Óptica Distiroidea

Muchos síntomas y signos clínicos han sido utilizados para establecer el diagnóstico de NOD,^{49,85,86} aunque en este sentido no es absolutamente indispensable la presencia de un CAS ≥ 3 . Una AV normal no excluye el diagnóstico de NOD, pero en presencia de discromatopsia y en particular, de un defecto pupilar aferente relativo (DPAR), se debería descartar la afectación de la función del nervio óptico. Sin embargo, la pérdida de AV es similar en ambos ojos en casi un 40% de pacientes con NOD,⁷¹ por lo que en estos casos el DPAR no podría objetivarse. Por otra parte, el disco óptico puede estar edematizado en el 30-56% de los casos, pero también y aunque más raramente puede mostrarse pálido o de apariencia normal, asociado o no a congestión venosa retiniana.^{71,87} Otros síntomas que pueden alertar al clínico a sospechar NOD son: el dolor orbitario y el dolor con los movimientos oculares, que aunque no es específico de NOD, insinúa la presencia de una restricción a la elevación ($\geq 30^\circ$). Igualmente, la presencia de diplopía constante o inconstante en posición primaria de la mirada (ppm) es otro síntoma de alarma, ya que al menos el 50% de pacientes con NOD presentan diplopia.^{71,81}

También, se ha estimado que en 5 de cada 305 casos de NOD se instaura ceguera, a pesar del tratamiento con cirugía, esteroides y/o radioterapia.⁸⁸ El diagnóstico precoz de OG severa junto al control exhaustivo de la disfunción tiroidea, y una rápida y adecuada terapia inmunosupresora y/o cirugía, ha reducido la incidencia de pérdida de AV por NOD. Sin embargo, el tratamiento urgente no es necesario si los signos de NOD son dudosos y los

signos de actividad inflamatoria medidos con CAS son bajos,⁷² ya que estos tratamientos no están exentos de riesgos.

Debido a que el diagnóstico de NOD está sujeto a las dificultades de su variada presentación clínica, EUGOGO publicó en 2007 unos criterios diagnósticos estandarizados con el objetivo de definir esta entidad clínica.⁷¹ Estos criterios tienen una alta especificidad relativa (70-100%) y una baja sensibilidad, ya que sólo pocos de ellos estuvieron presentes en >50% de todos los casos. En este estudio se evaluaron 94 ojos (47 pacientes), de los cuales 55 ojos tuvieron NOD definitiva (77%) y 17 ojos NOD probable. Veintidós pacientes tuvieron NOD unilateral, 6 de los cuales con signos dudosos. En 18 pacientes NOD fue bilateral y simétrica, 2 de ellos con signos dudosos. Además en 7 pacientes, el diagnóstico de NOD fue definitivo en un ojo y probable en el otro.

En la *Tabla 5* se resume la incidencia de los criterios diagnósticos de NOD en los pacientes del estudio EUGOGO. La visión de los colores fue evaluada en 30 ojos con NOD definitiva, de los cuales 23 ojos presentaron alteraciones, lo que indica que es un criterio positivo importante de NOD. El aspecto del disco óptico fue normal en el 55% de los ojos con NOD y en el 95% de los ojos con NOD ausente, indicando que el edema de disco cuando está presente es un indicador muy específico de NOD. La media de la AV (escala Snellen) de los ojos con NOD fue de 0,4 (rango: 0,0 - 1,0); 5 ojos con visión de la unidad presentaron NOD definitiva y 6 ojos NOD probable, por lo que una AV normal no excluye el diagnóstico de NOD. En 15 pacientes se evidenció un DPAR, en 13 de los pacientes el DPAR se asoció a NOD definitiva en un ojo y a NOD probable o ausente en el otro, y en los otros 2 pacientes NOD fue bilateral. Alteraciones del CV evaluadas mediante perimetría estática automatizada (PEA) fueron encontradas en 40 de los 56 ojos con NOD evaluados. En este estudio, como veremos más adelante, signos radiológicos específicos y alteraciones de los potenciales evocados visuales (PEV) se han relacionado estrechamente con el diagnóstico de NOD.

Tabla 5. Criterios diagnósticos de NOD. EUGOGO

	% casos NOD con criterio presente
Alteraciones de la visión de los colores	70
Edema/atrofia del nervio óptico	45
Disminución de agudeza visual	75
Defecto pupilar aferente relativo	48
Potenciales evocados visuales alterados	42
Síndrome hacinamiento apical (TC, RNM)	88
Alteraciones en el campo visual	42

Por otra parte, se acepta que el 20% o más de los pacientes con OG presentan otras causas alternativas de disminución de AV. Algunas de estas causas de disminución de visión son inherentes a la propia OG, como p.ej. glaucoma o queratopatía, mientras que otras son coincidentes, p.ej. ambliopía, defectos de refracción o cataratas.⁸⁹⁻⁹¹ Este hecho puede suponer un problema importante si la causa alternativa de disminución de AV no se identifica, entonces el diagnóstico de NOD resulta incorrecto y viceversa, en ocasiones la disminución de visión puede atribuirse de forma inapropiada a la causa alternativa y existir una verdadera NOD.

Dayan et al,⁹² en 2007, sintetizaron los resultados de EUGOGO y de otros estudios para establecer un algoritmo diagnóstico de NOD (Fig. 9). El **primer escalón** de este algoritmo diagnóstico alude a la presencia de algún signo clínico diagnóstico de OG previo a la sospecha de NOD. La sospecha clínica de NOD constituiría el **segundo escalón** del algoritmo ante la presencia de signos de afectación de la función visual, como la reducción de la AV, la alteración de la visión de los colores, los defectos del CV, el edema o palidez del disco óptico, el DPAR, y/o unos PEV anormales. Una vez descartadas otras posibles causas de alteración de la función visual (**tercer escalón**), y si los hallazgos radiológicos sugieren un *apical crowding* o un prolapso de la grasa orbitaria a través de la hendidura esfenoidal (**cuarto escalón**) se trataría de

```
graph TD; A[Presencia de signos clínicos de OG¹] -- Si --> B[Evidencia de afectación visual²]; A -- No --> D((NOD improbable)); B -- Si --> C[Presencia de causa alternativa de afectación visión]; B -- No --> D; C -- No --> E[Signos radiológicos de compresión del nervio óptico]; C -- Si --> D; E -- Si --> F[/NOD probable/]; E -- No --> G[NOD posible]; E -- Si --> G;
```

¹ Alguno de:

- Signos de tejidos blandos
- Proptosis
- Alteraciones de la motilidad
- Disfunción tiroidea

² Alguno de:

- Afectación visión colores
- Disminución de AV
- VEP alterados
- DPAR
- Defectos de CV
- Edema/ palidez disco óptico

Figura 9 Algoritmo diagnóstico de NOD

Figura 9. Algoritmo diagnóstico de NOD.

29

TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA EN ORBITOPATÍA GRAVES

La OCT es una técnica de diagnóstico por imagen no invasiva que realiza medidas cuantitativas, objetivas y directas de la capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR), cabeza del nervio óptico y mácula.⁹³ Se fundamenta en la interferometría de baja coherencia, un principio análogo al ultrasonido, pero en lugar de ondas acústicas utiliza ondas luminosas. Esta diferencia permite medir estructuras y distancias con una definición de 10 μm , en contraste con la escala de 100 μm característica del ultrasonido.⁹⁴ La OCT proyecta en la retina, mediante un láser diodo, un haz luminoso (820 nm) y compara los retrasos de los ecos de la luz reflejada desde la retina con los obtenidos al reflejar el mismo haz luminoso en un espejo de referencia situado a una distancia conocida. Cuando el interferómetro de la OCT combina los impulsos de luz reflejados desde la retina y desde el espejo de referencia, se produce un fenómeno denominado interferencia. El interferómetro de la OCT detecta, recopila, procesa y almacena electrónicamente los patrones de retraso de los ecos procedentes de la retina para construir una imagen de corte transversal o tomografía de la anatomía retiniana.⁹³ Las tomografías se visualizan en tiempo real mediante una escala de pseudo-colores que representa la magnitud de retrodispersión de la luz desde tejidos situados a distintas profundidades en la retina. La alta reflectividad se representa con colores en el espectro blanco-rojo y expresan el bloqueo total o parcial al paso de la luz, mientras que la poca o nula resistencia de los tejidos al paso de la luz se representa en colores negro-azul.

Existe una excelente correlación entre la histología retiniana y la exploración con OCT.⁹⁵ Múltiples estudios han establecido la validez de la OCT como método de medida del espesor de la CFNR,^{96,97} dado que presenta una alta reproducibilidad^{98,99} y repetibilidad,¹⁰⁰ con una desviación estándar (DE) de 10-20 μm en el valor global de la CFNR.¹⁰¹ Blumenthal et al.¹⁰² encontraron una variabilidad inter-sesión, inter-visita e inter-operador del 1%, 5% y 2% respectivamente, lo que hace de la OCT una técnica adecuada para el seguimiento a largo plazo. El espesor de CFNR depende de la edad,^{99,103-105} no

existiendo diferencias significativas entre géneros.⁹⁹ La influencia del error refractivo sobre el espesor de la CFNR es controvertido.^{105,106}

La OCT se ha empleado de forma extensa en el estudio del glaucoma,^{107,108} monitorizando con alta sensibilidad y especificidad los defectos localizados de pérdida de fibras nerviosas retinianas en comparación con la retinografía aneritra.¹⁰⁹⁻¹¹⁶ También se ha establecido que en pacientes glaucomatosos, la disminución del espesor de la CFNR constatada mediante OCT se correlacionaba con la desviación media de sensibilidad luminosa (DM) del CV,^{111,112,116-118} y que la localización de estos defectos campimétricos se corresponden con la pérdida anatómica localizada de fibras nerviosas,^{110,113,119} incluso se han publicado mapas topográficos correlacionando estos defectos.^{120,121} Además, parece existir una correlación entre el espesor de la CFNR y la sensibilidad al contraste.¹²²

Recientemente se ha extendido el uso de la OCT al campo de la neuro-oftalmología. Menke et al.¹⁰⁶ demostraron que en patologías del nervio óptico, la OCT es capaz de medir correctamente el edema de la CFNR. Tras un episodio de neuritis óptica, la OCT es capaz de detectar una pérdida significativa del espesor de la CFNR peripapilar,¹²³⁻¹²⁵ siendo esta medida más sensible que la campimetría en la detección de pérdida axonal; por lo que al normalizarse la AV y CV, persistiría el adelgazamiento de la CFNR en la OCT.¹²⁶ También, la OCT es capaz de monitorizar la pérdida del espesor de la CFNR en la neuropatía traumática,¹²⁷ neuropatía óptica por etambutol,¹²⁸ atrofia de papila en banda,^{129,130} neuropatía óptica de Leber¹³¹ y en la compresión quiasmática.¹³² Igualmente es útil en el seguimiento de pacientes con papiledema.¹³³

Tomografía de Coherencia Óptica en Neuropatía Óptica Distiroidea

La evaluación de la CFNR mediante OCT ha mostrado ser una técnica de diagnóstico objetiva para detectar neuropatía óptica precoz en pacientes con OG. Forte et al.¹³⁴ observaron una reducción del espesor de la CFNR

mediante OCT en el 23% de los ojos de pacientes con OG e hipertensión ocular (HTO) y alteraciones no glaucomatosas del CV en el 73%, sin objetivar correlación entre el espesor de la CFNR y las anormalidades del CV; sugiriendo que en estos pacientes los valores anómalos de CFNR podrían indicar la presencia de NOD subclínica.

En la actualidad no existe ningún estudio publicado que monitorice las variaciones del espesor de la CFNR en pacientes con NOD.

POTENCIALES EVOCADOS VISUALES EN ORBITOPATÍA GRAVES

Los PEV representan la respuesta eléctrica de la corteza occipital generada por la estimulación del CV central. Los PEV exploran la integridad de la vía visual desde la mácula a la corteza occipital, valorando la función desde los fotorreceptores, pasando por las células bipolares y las células ganglionares de la retina (CGRs), hasta el cortex occipital, proporcionando una medida objetiva y reproducible de la función de la vía óptica, pero sin capacidad para localizar las lesiones.^{135,136} La contribución del CV central a los PEV se fundamenta en tres hechos: 1) El mapa retinotópico en la corteza visual es tal que la representación del CV central se localiza muy cerca de la superficie del polo occipital, mientras la representación del CV periférico se halla en la profundidad de la cisura calcarina. 2) La proyección foveal está magnificada en el cortex,¹³⁷ debido a la relación 1:1 entre fotoreceptor y CGR para la zona central de la retina, mientras que la periferia de la retina recurre a la sumación espacial, convergiendo el estímulo de muchos fotoreceptores en una sola CGR; de forma que más del 50% de las células de la corteza visual primaria tiene campos receptivos en los 10° centrales del CV.¹³⁸ 3) Por último, pequeños estímulos en damero solo pueden ser percibidos por el CV central.

Convencionalmente, se obtienen en la práctica clínica tres tipos de registros: los PEV estructurados reversibles o tipo *pattern reversal* en los que el estímulo es un damero que alterna del blanco al negro con luminancia constante; los PEV estructurados tipo *onset/offset* en los que el estímulo no alterna, sino que aparece y desaparece, manteniendo la luminancia constante; y los PEV tipo *flash* en los que el estímulo es una fuente de luz de arco de xenón. Recientemente, se han introducido nuevas formas de estimulación visual para el registro de los PEV como los PEV *mf*.

Los parámetros de mayor utilidad diagnóstica en el registro de los PEV dependen del tipo de estímulo utilizado para su generación y son fundamentalmente, la amplitud o fase y la latencia. La amplitud se expresa en μV y se mide desde el pico de un componente al pico del que le precede. En los PEV tipo *pattern reversal*, los componentes comúnmente medidos son: N₇₅,

P₁₀₀ y N₁₃₅; en esta nomenclatura, P y N hacen referencia al voltaje positivo y negativo registrado en el electrodo occipital con respecto al voltaje del electrodo de referencia y la cifra, a la medida del pico de latencia referido al componente normal expresada en ms, considerando que el pico de latencia es el tiempo transcurrido entre el estímulo y el pico del voltaje de la respuesta. Los picos de respuesta obtenidos no son equivalentes, tienen diferentes orígenes y pueden afectarse de diferentes formas según el estado de la enfermedad. El valor absoluto de la latencia es más fiable que el de la amplitud. Un sujeto normal muestra una variabilidad en la latencia del 2-5% intra e inter-sesiones de registro, mientras que la variabilidad de la amplitud alcanza el 25% intra e inter-individuos.^{139,140} Los factores más destacados que afectan a la latencia son la edad, el error refractivo y el diámetro pupilar.¹⁴¹⁻¹⁴³ Los PEV tipo *pattern reversal* son más reproducibles y precisos que los PEV tipo *flash* en la valoración del nervio óptico.^{144,145} Burke et al.¹⁴⁶ mostraron que en la neuropatía óptica se afectan selectivamente los axones-Y de frecuencia temporal alta, más numerosos en la periferia del nervio y por lo tanto más vulnerables a la compresión.

Potenciales Evocados Visuales convencionales en la Neuropatía Óptica Distiroidea

Los PEV convencionales (PEVc) constituyen una prueba complementaria, objetiva y útil para identificar una disfunción precoz del nervio óptico.¹⁴⁷ El retraso de la latencia P₁₀₀ es un hallazgo característico de las alteraciones de la conducción del nervio óptico.¹⁴⁸

Los registros PEV tipo *flash* y *pattern reversal* han sido utilizados en el seguimiento de OG, constituyen el método más sensible y objetivo para el diagnóstico y monitorización de pacientes con NOD.^{86,147,149} Estudios previos han demostrado que los PEV detectan alteraciones tanto de la amplitud como de la latencia en estos pacientes;^{150,151} lo que representaría un mecanismo compresivo o efecto torsional sobre las fibras del nervio óptico, dando como

resultado que algunas fibras nerviosas conducirían de forma diferente a otras en el mismo nervio en respuesta al mismo estímulo.^{150,152} En este sentido, se ha considerado que la disminución y el retraso de P_{100} son los mayores indicadores de NOD,¹⁴⁷ incluso en pacientes sin signos clínicos de NOD.^{153,154} Sin embargo, se han encontrado resultados contradictorios respecto a las comparaciones entre el retraso de la latencia P_{100} y CAS. Salvi et al.¹⁵⁵ no obtuvieron correlaciones estadísticamente significativas entre ambas variables, mientras que otros autores observan una correlación media.¹⁵³

Los PEV *pattern reversal* se han considerado útiles para detectar cambios subclínicos de la función visual en los estadios iniciales de OG.^{153,156} Sin embargo, una mejoría del registro del PEV después del tratamiento de OG severa es muy infrecuente, incluso tras seguimientos prolongados.¹⁵² También los PEV ayudan a establecer el diagnóstico diferencial entre HTO o sospecha de glaucoma y neuropatía óptica compresiva en los pacientes con OG.¹⁵¹

Los PEVc tienen limitaciones, aproximadamente el 65% de la respuesta cortical generada está producida por la estimulación de los 2º centrales del CV.¹⁵⁷ Además, los PEVc tienen una peor resolución espacial y describen peor la extensión de la afectación del CV periférico en las lesiones de la vía visual. También los PEVc presentan una limitada capacidad para localizar y monitorizar los defectos campimétricos, con una gran variabilidad interindividual.¹⁵⁸

Potenciales Evocados Visuales multifocales en la Neuropatía Óptica Distiroidea.

Los PEV mf , introducidos por Baseler et al. en 1994,¹⁵⁹ están basados en una tecnología multifocal,¹⁶⁰ es decir obtienen respuestas simultáneas e independientes de múltiples áreas del CV con una excentricidad mayor de 32º desde el punto de fijación, típicamente 60 respuestas locales y utilizando un estímulo con una secuencia-m-binaria pseudorandomizada, para obtener un

registro que permite la localización de la lesión. Los PEV mf evalúan de forma objetiva la función visual y la integridad de la vía óptica a través del cortex visual en forma de mapa topográfico de CV.^{158,161} Los PEV mf han sido utilizados para el estudio de diferentes enfermedades del nervio óptico y de las CGRs incluyendo el glaucoma, la neuropatía óptica isquémica (NOIA) y compresiva, la neuritis óptica y la esclerosis múltiple.¹⁶²⁻¹⁶⁵

Estudios previos han detectado mediante PEV mf una disminución de la amplitud y un retraso de la latencia en la neuritis óptica, NOIA y glaucoma,^{162,164,166} encontrándose una buena correlación con los defectos del CV.^{162,167} Se han descrito en pacientes con NOD defectos campimétricos altitudinales o arciformes, escotomas centrales y/o disminución generalizada de la sensibilidad.^{71,85,168} La ventaja de los PEV mf respecto a PEA es que eliminan la subjetividad del paciente. Hood et al.¹⁶² demostraron que en neuritis óptica, los PEV mf fueron superiores a PEA para identificar áreas de anormalidad del nervio óptico. También, existe una buena correlación entre los PEV mf y PEA en lesiones de la vía visual central.^{169,170}

Semela et al.¹⁶⁴ revelaron retrasos de latencias y reducción de amplitudes en pacientes con neuropatía óptica compresiva de etiología tumoral. Estos cambios de latencias fueron similares a los observados en neuritis ópticas pero superiores a los encontrados en NOIA y glaucoma. Los cambios de amplitudes se correspondieron topográficamente con los defectos de CV en la mayoría de los casos. En otro estudio, se demostró que los resultados del análisis monocular de los PEV mf se correlacionaron mejor con la DM del CV.¹⁷¹

Una cuestión interesante se plantearía en la neuropatía óptica compresiva respecto a la posible etiología de los retrasos de las latencias. ¿Se trata de una entidad desmielinizante como en las neuritis ópticas o bien nos hallamos ante un mecanismo vascular y/o mecánico?.^{162,166,172} Los PEV mf precisan de más estudios que le confieran mayor fiabilidad y reproducibilidad en el diagnóstico y monitorización de las diferentes enfermedades de la vía visual.

DIAGNÓSTICO POR IMAGEN EN ORBITOPATÍA GRAVES

Las pruebas complementarias de imagen no son necesarias ante un cuadro clínico típico de OG. Sin embargo, ante una presentación asimétrica (20% de los casos) se debe descartar un proceso inflamatorio orbitario de etiología no tiroidea o bien la presencia de tumores orbitarios. También, para evaluar el grado de actividad inflamatoria o ante la sospecha diagnóstica de afectación del nervio óptico en OG, estarían indicadas las pruebas de imagen. La NOD es bilateral en aproximadamente 2/3 de los casos, en ausencia de un DPAR o de alteración de la visión de los colores, las pruebas de imagen son útiles para establecer el diagnóstico de compresión del nervio óptico.

Utilidad de la Tomografía Computarizada y de la Resonancia Nuclear Magnética en la Orbitopatía Graves

La TC es una técnica radiológica rápida, accesible y barata. Es la técnica de elección cuando se indica una descompresión orbitaria, ya que permite una buena visualización de las paredes óseas y de los tejidos blandos orbitarios. La desventaja de la TC radica en que su radiación no es inocua, pudiéndose dañar el cristalino, por lo que se evitará su uso en el seguimiento de la OG. La RNM obtiene mayor resolución de los tejidos blandos orbitarios que la TC y no expone a radiación, por lo que es más útil en el seguimiento de los pacientes. Sin embargo, es una técnica menos accesible y de coste mayor.

El engrosamiento de los MOEs y del tejido conectivo graso orbitario es un signo importante de OG. Se debe, tanto al proceso inflamatorio de la fase activa inicial como a los cambios fibróticos postinflamatorios de la fase final estática.¹⁷³ Detectar cambios en el volumen de los tejidos orbitarios contribuye a evaluar la eficacia de las distintas modalidades terapéuticas. La RNM se considera el método más adecuado para estimar el engrosamiento de los MOEs,^{174,175} mediante la medida de las áreas de sección transversal y/o

volúmenes musculares,¹⁷⁶⁻¹⁷⁸ así como del volumen del tejido graso orbitario.^{179,180} Según diferentes estudios, los músculos más afectados en OG serían el RI y el recto medio (RM), siendo el oblicuo inferior el menos afecto.^{178,181,182} Incluso en pacientes con hipertiroidismo sin clínica de OG, se ha detectado engrosamiento de los MOEs¹⁸³ y aunque clásicamente, se ha aceptado que los tendones de los MOEs no se encuentran afectados en OG, se ha demostrado su engrosamiento en el 6,4% de los casos estudiados mediante TC y RNM.¹⁸⁴ Sin embargo, los protocolos de mediciones volumétricas sólo se han utilizado en OG con un propósito investigador, debido a que el rango de error de estas mediciones llega al 3,5% y además, se precisa un cambio volumétrico del 6-17% para ser detectado como significativo, añadido también a la complejidad de las mediciones y el tiempo requerido para realizarlas.¹⁸²

La RNM aporta información sobre el grado de actividad inflamatoria en OG. El edema inflamatorio de los MOEs puede ser evaluado mediante la estimación del tiempo de relajación en T2.^{74,75,185-187} Su alargamiento refleja un incremento del contenido de protones y por lo tanto de edema, y se correlaciona con una mejor respuesta al tratamiento antiinflamatorio. Otros autores han establecido que el tiempo de relajación en T2 es más fiable para detectar OG en fase inactiva final que en fase activa o edematosa al no correlacionarse con CAS,^{75,76,186} por lo que se haya limitado su uso en la toma de decisiones terapéuticas.

La grasa orbitaria muestra una hiperintensidad de señal en la RNM convencional (secuencias spin-echo T1 y T2), por lo tanto es difícil diferenciarla del contenido acuoso de los tejidos blandos orbitarios. Mediante secuencias STIR (*short tau inversion recovery sequence*), sumando T1 y T2 con un adecuado tiempo de inversión y supresión de la señal grasa, se consigue una evaluación más exacta de la actividad inflamatoria de la órbita, debido a que la intensidad de señal en STIR se correlaciona mejor con el contenido edematoso de los tejidos blandos orbitarios.^{185,188-190} El análisis del *hotspot* en secuencias STIR, punto de máxima intensidad de señal en el MOE más inflamado, y su

relación con la intensidad de señal del músculo temporal ipsilateral tomado como referencia (ratio de intensidad de señal, SIR), reflejan la actividad inflamatoria en OG y ayudan a predecir los resultados del tratamiento.^{74,191,192} En este sentido, utilizando secuencias TIRM (*turbo inversion recovery magnitude*) se mostró una correlación entre SIR y CAS en pacientes con OG, asumiéndose que para un determinado valor de corte de SIR se discrimina entre pacientes con OG activa e inactiva.¹⁹³

Pruebas de imagen en el diagnóstico de la Neuropatía Óptica Distiroidea

La compresión del nervio óptico es una causa importante de pérdida visual en la OG y puede requerir descompresión quirúrgica orbitaria, tratamiento sistémico corticoideo o radioterapia. Las pruebas neurorradiológicas ofrecen una medida objetiva del edema de los tejidos blandos orbitarios (MOEs y grasa intraorbitaria) y de la compresión del nervio óptico. La respuesta a la descompresión orbitaria o al tratamiento médico puede monitorizarse adecuadamente con las pruebas de imagen.

El síndrome de hacinamiento en el ápex orbitario o *apical crowding* es un término radiológico introducido en 1988 en un estudio realizado mediante TC en pacientes con NOD.⁸⁶ Los signos radiológicos característicos de este síndrome son: incremento del diámetro de los MOEs, hacinamiento en el ápex de los MOEs engrosados con compresión del nervio óptico, proptosis, engrosamiento de la vena oftálmica superior y desplazamiento anterior de la glándula lagrimal. Si bien, el patrón de afectación más habitual implicaría a todos los MOEs, de forma individualizada se compromete más frecuentemente el grupo muscular del elevador del párpado superior y recto superior (GRS).¹⁹⁴

El grado de hacinamiento orbitario en el ápex se evalúa por la obliteración del plano graso que rodea el nervio óptico, considerándose que un borramiento del mismo >25% es un *grado leve*, entre un 25-50% un *grado moderado*, y si supera el 50% un *grado severo*,¹⁹⁴ constituyendo este grado

severo un indicador radiológico específico y sensible de compresión del nervio óptico.⁸⁶ Sin embargo, ocasionalmente hay pacientes que con evidencia clínica de NOD, no muestran signos radiológicos de *apical crowding* o engrosamiento muscular.^{68,85} Estudios posteriores concedieron más importancia al prolapso de la grasa orbitaria a través de la fisura orbitaria superior⁸² como indicador radiológico de NOD.

Recientemente, EUGOGO publicó un estudio sobre las características clínicas de NOD.⁷¹ En este estudio las pruebas de imagen se realizaron en 44 pacientes. Las imágenes orbitarias mostraron *apical crowding* en el 88% de los pacientes con NOD, constituyendo un importante factor predictivo. El prolapso de la grasa orbitaria a través de la fisura orbitaria superior presentó una especificidad del 100%, con sólo una sensibilidad del 20%, sugiriendo que este signo sólo es útil si está presente. La rectificación del nervio óptico fue un hallazgo infrecuente en este estudio. Previamente, Giaconi et al.¹⁹⁵ aportaron en un estudio mediante TC que el *apical crowding* y el prolapso de la grasa orbitaria se relacionaban con el diagnóstico de NOD como variables independientes.

Además, se ha demostrado mediante RNM de alta resolución que el diámetro del nervio óptico en pacientes con NOD se halla significativamente reducido en el ápex orbitario y en su porción prequiasmática, apoyando la hipótesis compresiva en NOD.¹⁹⁶

Otras técnicas de imagen

La ecografía modo A es una prueba complementaria en el diagnóstico de OG, actualmente con una utilidad limitada. Nos permite evaluar el espesor de los MOEs y su reflectividad, pero tiene una baja reproducibilidad inter-observador lo que hace difícil establecer correlaciones con el curso clínico de OG.^{197,198} Además, no nos permite evaluar el ápex orbitario y por lo tanto el grado de compresión del nervio óptico.

Otra prueba de imagen en OG es la scintigrafía con octreótido, basada en el hecho de que los fibroblastos orbitarios de pacientes con OG sobreexpresen receptores de somatostatina.¹⁹⁹ La captación orbitaria de octreótido es más alta en OG activa que en las fases inactivas de la enfermedad²⁰⁰ y también, se ha demostrado buena correlación entre la captación de octreótido y la respuesta al tratamiento con radioterapia orbitaria.⁷⁷ El elevado coste de la técnica, su no menospreciable radiación junto con su escasa especificidad limitan su uso en el seguimiento de los pacientes con OG.

Hipótesis de Trabajo

La NOD es una infrecuente pero seria complicación de la OG, generalmente bilateral, insidiosa y progresiva, pero en ocasiones puede desarrollarse de forma rápida y sin apenas síntomas. El diagnóstico de NOD se basa en una variedad de hallazgos clínicos que incluyen disminución de AV, alteraciones del CV y de la visión de los colores, cambios en la papila óptica y/o presencia de un DPAR. Sin embargo, los cambios orbitarios y los síntomas clínicos pueden ser variables, y tanto el clínico como el paciente pueden no apercibirse del deterioro visual hasta que el proceso esté muy avanzado. En este sentido, estudios preliminares sugirieron que puede existir una afectación significativa subclínica del nervio óptico en la OG y estar enmascarada por signos de congestión orbitaria.

Estos hechos nos inducen a la búsqueda de métodos de monitorización y diagnóstico funcionales alternativos más sensibles de NOD, como pueden ser los Potenciales Evocados Visuales Multifocales, y que no estén basados en cambios estructurales, como la OCT o la RNM y/o en cambios psicofísicos como la PEA, con la determinación de ayudar al oftalmólogo a establecer un diagnóstico de NOD de forma más objetiva, precoz y precisa en el manejo de la OG.

Objetivos

Este Trabajo de Investigación longitudinal y prospectivo está enfocado a la evaluación funcional de la vía visual en un grupo de pacientes con OG mediante los Potenciales Evocados Visuales Multifocales, y su correlación con la evaluación clínica y pruebas diagnósticas psicofísicas y estructurales como la perimetría Humphrey, la OCT y la RNM.

Objetivos específicos

Los objetivos específicos de este Trabajo de Investigación son los siguientes:

1. Determinar si los pacientes con OG presentan cambios significativos en las amplitudes y latencias de los PEV mf respecto al grupo control que sugieran la presencia de una neuropatía óptica.
2. Comparar el análisis de probabilidad interocular de las amplitudes y latencias de los PEV mf con el análisis de probabilidad monocular y su sensibilidad para identificar defectos funcionales subclínicos de la vía visual en este grupo de pacientes con OG.
3. Determinar si existen correlaciones estadísticamente significativas entre las variables más relevantes de la evaluación clínica y los PEV mf en el grupo de pacientes con OG.
4. Evaluar si existen correlaciones estadísticamente significativas entre las variables más relevantes de la perimetría Humphrey y los PEV mf en el grupo de pacientes con OG

5. Evaluar si existen correlaciones estadísticamente significativas entre la PIO y las variables más relevantes de los PEV mf , la perimetría Humphrey y la OCT en el grupo de pacientes con OG.
6. Evaluar si existen correlaciones estadísticamente significativas entre las variables más relevantes de la OCT y los PEV mf en el grupo de pacientes con OG.
7. Determinar si existen correlaciones estadísticamente significativas entre las variables más relevantes de la RNM y los PEV mf en el grupo de pacientes con OG.

Pacientes y Métodos

PACIENTES

Población muestral

Los pacientes seleccionados para este estudio procedían de la Unidad de Superficie Ocular del Hospital General Universitario de Guadalajara y de la Unidad de Superficie Ocular, Orbita y Anejos Oculares del Hospital Universitario Príncipe de Asturias de Alcalá de Henares (Madrid). El muestreo consecutivo de pacientes se realizó desde noviembre de 2007 a marzo de 2008, por un oftalmólogo experto, de entre los pacientes que acudían periódicamente a dichas unidades para seguimiento de su OG y de entre los pacientes derivados desde los Servicios de Endocrinología de ambos hospitales con diagnóstico de enfermedad de Graves con signos clínicos de OG.

El protocolo de estudio se diseñó de acuerdo a los principios de la Declaración de Helsinki para la Investigación Biomédica y fue aprobado por el Comité Ético de ambos hospitales, obteniéndose el consentimiento informado de todos los participantes.

Diseño del estudio

Estudio clínico observacional, longitudinal y prospectivo, con observador enmascarado. Los participantes de este estudio clínico se distribuyeron en dos grupos:

- Grupo control: integrado por 31 sujetos sanos que actuaron como controles, pareados con cada uno de los casos en edad y sexo.
- Grupo OG: integrado por 34 pacientes con enfermedad de Graves con síntomas y signos clínicos de OG.

Criterios de inclusión/ exclusión

Todos los pacientes del estudio reunían las siguientes características:

- Diagnóstico clínico y bioquímico de enfermedad de Graves con síntomas y signos clínicos de OG.
- OG en diferentes estadios clínicos de actividad y de severidad.
- Estatus eutiroideo postratamiento durante al menos un periódico de 3 meses previo a la inclusión en el estudio.
- No patología inflamatoria orbitaria de etiología desconocida.
- No diabetes mellitus.
- No tratamiento inmunosupresor previo con esteroides.
- No exposición previa a radioterapia de la órbita.
- No descompresión quirúrgica orbitaria previa.
- No presencia de signos clínicos de NOD.
- No presencia de patología retiniana.
- No presencia de ambliopía.
- No equivalente esférico ≥ 4 dioptrías y/o astigmatismo superior a ≥ 3 dioptrías que podría alterar la calidad de las imágenes obtenidas en OCT.²⁰¹
- No atrofia peripapilar que pudiera alterar la medida del espesor de CFNR en OCT.²⁰²

Evaluación clínica

Se evaluó el estado tiroideo y de la OG en cada uno de los pacientes. Se recopilaron los siguientes datos sobre el estado tiroideo:

- Tiempo de evolución de la enfermedad tiroidea.

- Tiempo de evolución de la OG.
- Antecedentes familiares de enfermedad tiroidea.
- Consumo de tabaco.
- Estatus tiroideo y tratamiento antitiroideo.
- Niveles séricos de hormonas tiroideas: tiroxina (T4) (rango normal: 0,75-1,85 ng/dl) y TSH (rango normal: 0,4-5 µU/ml).

Se evaluó el estado de la OG recopilándose datos sobre los signos clínicos clásicos de inflamación orbitaria según los parámetros del CAS³⁶ (ver pág. 21), considerándose OG *activa* cuando la puntuación fue $\geq 3/7$ items. Se determinó la severidad de la OG de acuerdo a los criterios del estudio EUGOGO¹⁵ (ver pág. 22). Todos los participantes del estudio se sometieron a una exploración oftalmológica completa que incluía:

- Mejor agudeza visual corregida (MAVC) mediante escala LogMAR (*logarithm of the minimum angle of resolution*).
- Reflejos pupilares.
- Motilidad ocular extrínseca. La presencia de diplopía se graduó siguiendo la escala subjetiva de Bahn y Gorman.²⁰³
 - Grado 0: No diplopía
 - Grado I: Diplopía intermitente, sólo presente cuando el paciente presenta fatiga.
 - Grado II: Diplopía inconstante, presente sólo en posiciones laterales y/o en la mirada superior.
 - Grado III: Diplopía constante presente en ppm y corregible con prismas.
 - Grado IV: Diplopía constante y no corregible con prismas.
- Exoftalmometría Hertel.
- Biomicroscopía del segmento anterior.

- Tonometría por aplanación Goldmann en ppm y en supraducción.
- Oftalmoscopia del segmento posterior.

Se realizaron las siguientes exploraciones complementarias.

- Perimetría estática automatizada: con el analizador de campos Humphrey.
- Tomografía de coherencia óptica: usando el protocolo de adquisición de imágenes *Fast RNFL Thickness 3.4*.
- Potenciales evocados visuales multifocales.
- Resonancia nuclear magnética orbitaria.

Todos los participantes fueron evaluados clínica y oftalmológicamente en dos ocasiones con un intervalo de 6 meses. En la segunda exploración se repitieron las exploraciones complementarias, a excepción del examen OCT y se indicó una RNM orbitaria. Durante el periodo de seguimiento, 3 pacientes abandonaron el estudio.

MÉTODOS

Perimetría estática automatizada

Para la realización de PEA se utilizó un analizador de campos visuales Humphrey, modelo 740i (Fig. 10), (Humphrey Instruments, Inc. Dublín, California), test 24-2, estrategia SITA (*Swedish Interactive Threshold Algorithm*) estándar, con estímulo III de Goldman. Se adaptó siempre la corrección apropiada para la distancia de examen y en el estudio se incluyeron los datos correspondientes a una segunda exploración, para evitar en la medida de lo posible el efecto de aprendizaje. Sólo se recogieron los resultados de los CV con una fiabilidad aceptable (menos del 10% de pérdidas de fijación, falsos positivos y falsos negativos).



Figura 10. Analizador de Campos Humphrey, modelo 740i.

Los índices globales interpretados fueron:

- Desviación media de sensibilidad luminosa: es la media aritmética del umbral de sensibilidad luminosa en cada punto de CV explorado, calculado como la diferencia entre el valor del grupo etario normal y el valor del sujeto en estudio. Es decir, la DM es la cuantificación media de lo deprimido que está el CV del paciente en estudio comparado con un sujeto normal. Esta medida se expresa en dB.
- Desviación estándar del modelo: es la cuantificación de la diferencia en la sensibilidad luminosa entre un punto dado y los puntos contiguos. Valora la uniformidad o la focalidad de los defectos y también se mide en dB.

La DM y la desviación estándar del modelo (DSM) se consideraron estadísticamente significativas para un valor de $p < 0,005$. También interpretamos la desviación total (DT), que representa la desviación entre los resultados del paciente y controles normales para la edad. Un *cluster* anormal contenía 2 o más puntos contiguos con un valor de $p < 0,005$, o bien 3 o más puntos contiguos con un valor de $p < 0,01$ con al menos 1 punto con un valor de $p < 0,005$.

Tomografía de Coherencia Óptica

Las exploraciones fueron realizadas mediante el OCT Stratus™ modelo 3000 (Carl Zeiss Meditec Inc. Dublín, California) (Fig. 11).

Las imágenes se obtuvieron tras dilatación pupilar con colirio de tropicamida® (AlconCusí, Barcelona, España) y utilizando fijación interna. Se adquirieron 3 mediciones repetidas por cada ojo, por un técnico experto, calculándose los valores promedios. Se desecharon las imágenes con una calidad de señal inferior a 5 según el parámetro *Signal Strength*.



Figura 11. Stratus OCT modelo 3000 (Carl Zeiss Meditec)

El protocolo *Fast RNFL Thickness 3.4 scan* fue utilizado para la adquisición de las imágenes. Este protocolo realiza 3 barridos circulares centrados en la papila, con un radio de 1,73 mm, tomando 256 medidas axiales o tomografías por barrido, en 1,92 s. y los comprime en una única tomografía. Para cada ojo, el *software* del OCT calcula el espesor medio total de la CFNR en los 360° (*Avg RNFL Thick*), el espesor medio por cuadrantes: cuadrante temporal (*Tavg RNFL Thick*), cuadrante nasal (*Navg RNFL Thick*), cuadrante inferior (*Iavg RNFL Thick*) y cuadrante superior (*Savg RNFL Thick*), y el espesor medio en los distintos sectores horarios. Los criterios de calidad de las imágenes se determinaron por: la adecuada relación entre la señal y el ruido, el correcto centrado del anillo de medida en el disco óptico y la correcta dirección del haz de luz sobre la imagen retiniana.

Para analizar las imágenes se aplicó el protocolo *RNFL Thickness average both eyes* (Fig. 12) que proporciona los resultados en tablas y gráficos.

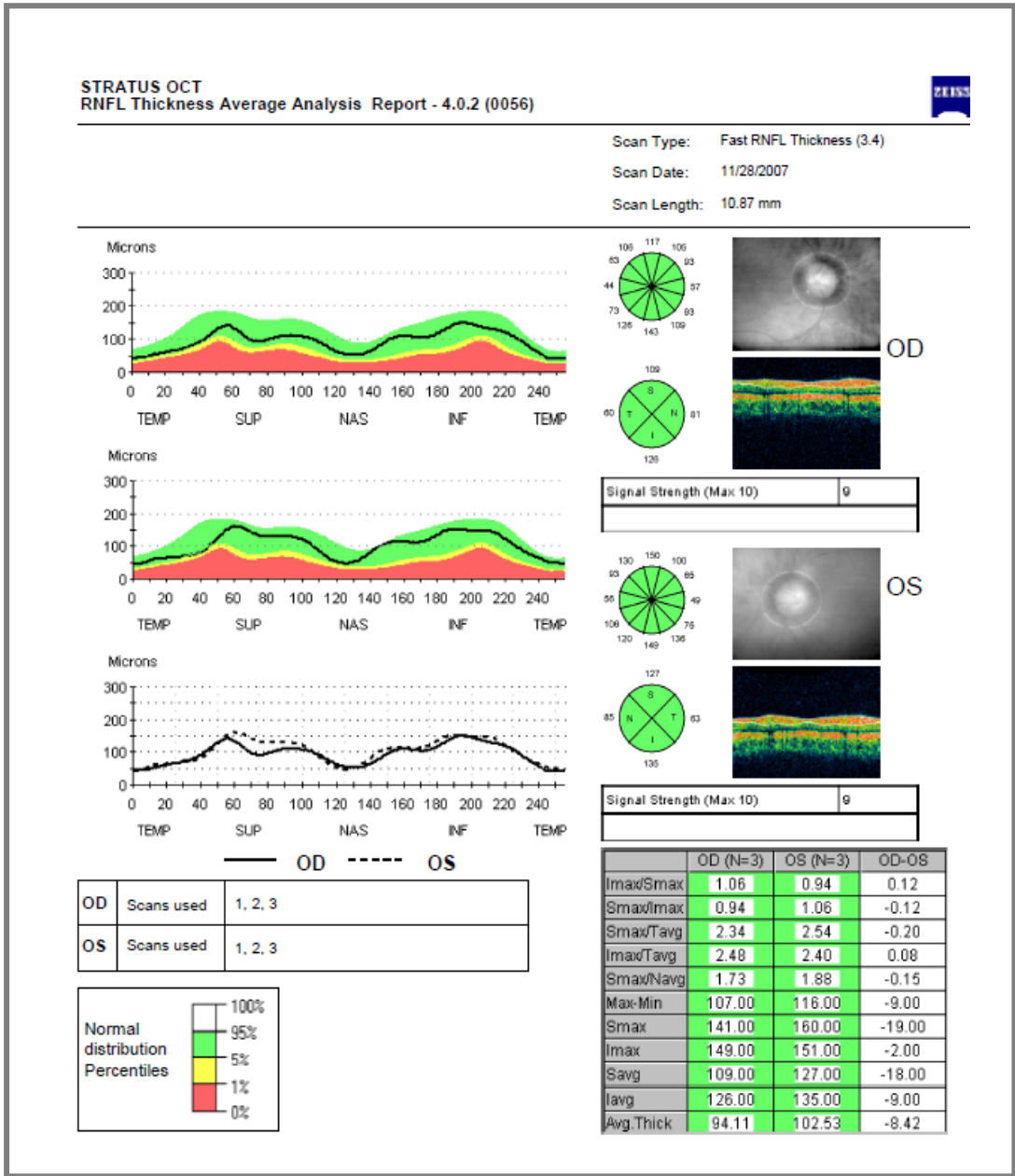


Figura 12. Protocolo de análisis de espesor de CFNR en OCT: “*RNFL Thickness average both eyes*”

Potenciales Evocados Visuales multifocales

Los PEV mf se obtuvieron mediante el sistema VERIS (Electro-Diagnostic Imaging. San Mateo, California, USA) (Fig. 13). Este sistema de registro dispone de un expositor en el que se muestra el estímulo, un sistema óptico con una cámara que permite monitorizar la posición del ojo y la corrección de los errores refractivos del paciente, un sistema de cableado con electrodos y un terminal de amplificación estándar (Grass F-15EB/B1, West Warwick, USA), un dispositivo de unión de estos cables al receptor informático, el *hardware* informático que envía el estímulo y recoge los registros, y el programa MATLAB® para el análisis de los registros. La Sociedad Internacional de Electrofisiología Clínica de la Visión (ISCEV) todavía no ha establecido las recomendaciones estandarizadas para los registros PEV mf .



Figura 13. Sistema VERIS para registro de los PEV mf .

1. Estimulo. El estímulo de los PEV mf consiste en una diana dividida en 60 sectores a modo de damero (Fig. 14), adaptados a la topografía cortical y con un patrón de estimulación con contraste reversible. Cada sector contiene 16 cuadros, 8 negros de luminancia $<3 \text{ cd/m}^2$ y 8 blancos de luminancia igual a 200 cd/m^2 , con un contraste de Michelson de $\sim 99\%$.¹⁵⁸ Este estímulo se expone en un monitor a una distancia de 32 cm del paciente y el diámetro del estímulo subtende un ángulo de $44,5^\circ$. Los sectores y los cuadros están escalados sobre factores de magnificación cortical, con excentricidad para estimular aproximadamente las mismas áreas de la corteza visual.¹⁵⁸ Los sectores más internos miden $1,2^\circ$ de ancho, mientras que los más externos superan los 7° de anchura. El estímulo revierte siguiendo una secuencia m-pseudorandomizada con una frecuencia de 75 Hz y una probabilidad de 0,5.²⁰⁴

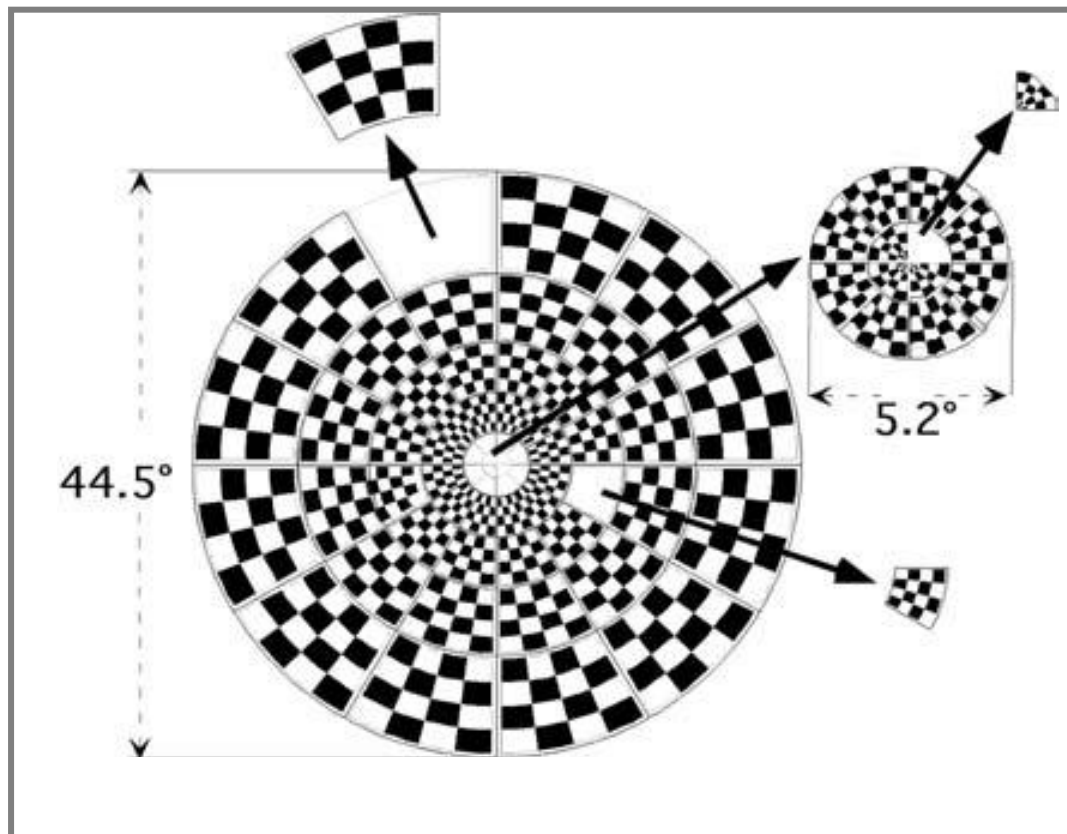


Figura 14. Representación esquemática del estímulo PEV mf .

2. Localización de los electrodos. Tres canales de registro fueron conectados a unos electrodos de copa dorada (Astro-Med Inc. West Warwick, USA). Para el canal medio los electrodos fueron situados a 4 cm por encima del inión (electrodo activo), en el inión (electrodo de referencia) y en la frente (electrodo de tierra). Para los otros dos canales activos, se utilizaron los mismos electrodos de tierra y de referencia, pero los electrodos activos fueron situados 1 cm por encima y 4 cm lateralmente a ambos lados del inión. A partir de los 3 canales de registro se obtuvieron 3 canales de derivación adicionales, con un total de 6 canales efectivos que representan las 6 posibles combinaciones pareadas de los 4 electrodos²⁰⁵ (Fig. 15).

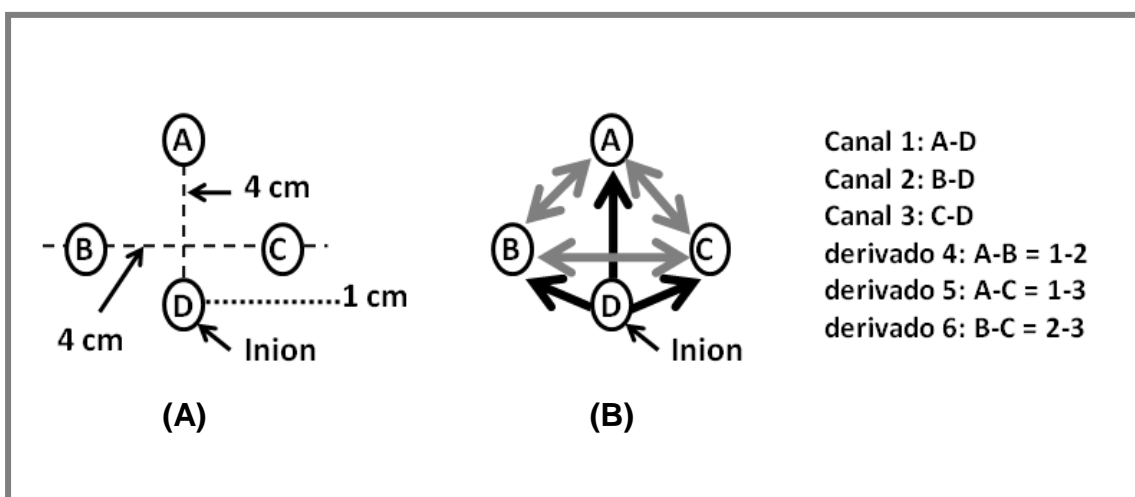


Figura 15. (A) Localización de los electrodos. (B) Los 3 canales registrados (flechas negras) y los 3 canales adicionales derivados con el *software*.

Se chequeó la correcta colocación de los electrodos antes de comenzar el registro mediante una unidad de medida de la impedancia de los electrodos (GRASS F-EZM5, electrode impedance meter, West Warwick, USA) (Fig. 16).

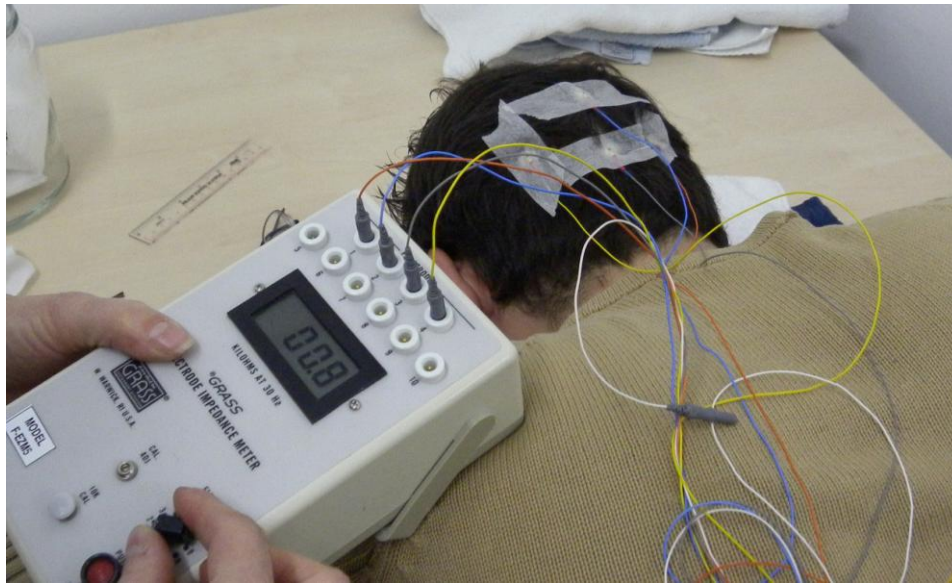


Figura 16. Medida de la impedancia de los electrodos.

3. Registros. Los registros fueron monoculares, sin dilatación pupilar, con una duración total de 14 min divididos en dos segmentos de 7 min y fueron realizados por un técnico experto (IRG). Las señales fueron filtradas y amplificadas en unos límites de frecuencia de 3 a 100 Hz (Grass Instrument preamplifier P511J, Quincy, MA), y muestreadas a 1200 Hz (cada 0,83 ms). La secuencia de estimulación visual tenía $2^{15}-1$ elementos.^{206,207} El registro PEV mf del canal 1 resulta de las señales emitidas entre los electrodos A-D, el registro del canal 2 recoge las señales emitidas entre los electrodos B-D y el registro del canal 3, las señales emitidas entre los electrodos C-D. El registro del canal de derivación 4 recoge las señales emitidas entre los electrodos A-B, los del canal de derivación 5 recoge las señales emitidas entre los electrodos A-C y por último, los del canal de derivación 6 las señales emitidas entre los electrodos B-C (Fig. 17). El canal que provee el mejor registro por sector, con una ratio señal/ ruido (SNR) mayor, fue seleccionado durante el análisis como el mejor canal de respuesta o *best channel response*.^{205,208} Cada registro es una abstracción matemática, resultado de una correlación entre la secuencia reversible de cada sector y el registro continuo, y las respuestas obtenidas son técnicamente kerneles de segundo orden. La SNR está amplificada al combinar

los kernels de segundo orden más dominantes. El ruido en cada registro se determina a partir de secciones de la función de correlación cruzada que no contengan ninguna señal apreciable. En cada sector, la amplitud de la señal, a partir de la combinación de los kernels, se prueba ante la DE del ruido de la señal. Para incluir una localización en el análisis, la respuesta de uno de los ojos debe medir al menos 1,7 DE por encima del nivel de ruido. Se monitorizó en todo momento la fijación del paciente y los segmentos inadecuados fueron registrados de nuevo.

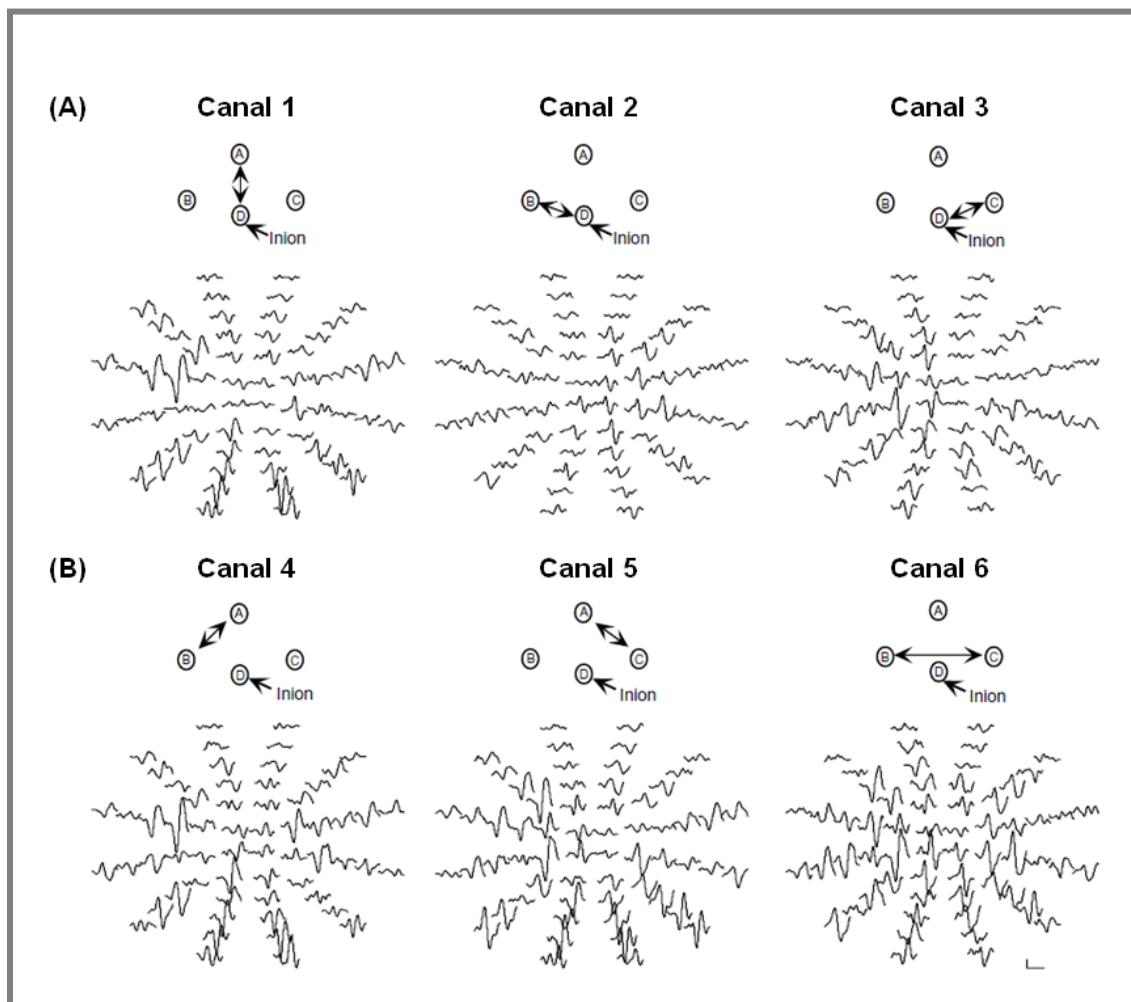


Figura 17. Respuestas PEVmf en un sujeto control, (A) en los 3 canales registrados y (B) en los 3 canales derivados.

4. Análisis de los registros. Las estimaciones y análisis de los registros fueron realizadas con programas escritos en MATLAB^{162,172} (MATLAB software; The Mathworks. Natick, Massachusetts, USA). Los registros fueron filtrados mediante la técnica de transformación de Fourier. El filtrado a 35 Hz maximiza la señal respecto al ruido y minimiza los falsos positivos del ruido de ventana. Los análisis se realizaron a partir de las respuestas *best channel* en los 6 canales disponibles por ojo.

Una base normativa de datos fue utilizada para el análisis, integrada por 100 sujetos controles en edades comprendidas entre 21 y 92 años (media de edad $49 \pm 13,6$ años) con AV LogMAR $\leq 0,1$ en ambos ojos, CV normales y sin comorbilidades oculares y/o sistémicas.

La **amplitud** de respuesta fue calculada obteniendo la media de la raíz cuadrada (RMS) de la amplitud de cada respuesta de PEV mf en intervalos de tiempo de 45 a 150 ms.^{162,172,205} El SNR se obtuvo para cada respuesta local, la RMS de la amplitud de la señal de ventana (intervalo de 45-150 ms) fue dividida por la RMS de la amplitud de ventana de ruido (325-430 ms). La RMS de la amplitud de ventana de ruido fue calculada como un promedio de los valores de las ventanas de ruido de los 60 registros/ ojo.^{205,206,208} Se calcularon las diferencias de amplitud interocular para cada paciente mediante el logaritmo del ratio interocular de cada localización²⁰⁹ y se obtuvo un gráfico interocular de probabilidades (análisis interocular de las amplitudes) (Fig. 18). También, cada uno de estos valores fueron comparados con la base normativa de datos y se obtuvo un gráfico monocular de probabilidades (análisis monocular de las amplitudes)²⁰⁷ (Fig. 19). En las gráficas de resultados, los sectores que tienen defectos en las amplitudes del PEV mf , se indican en rojo si el ojo izquierdo es el afectado y en azul, si es el ojo derecho (color desaturado para un defecto con una significación estadística $p \leq 0,01$ y saturado para un defecto mayor ($p \leq 0,005$)). Los cuadrados negros indican que no hay diferencias estadísticamente significativas y los cuadrados grises que la señal es demasiado baja para ser comparada.

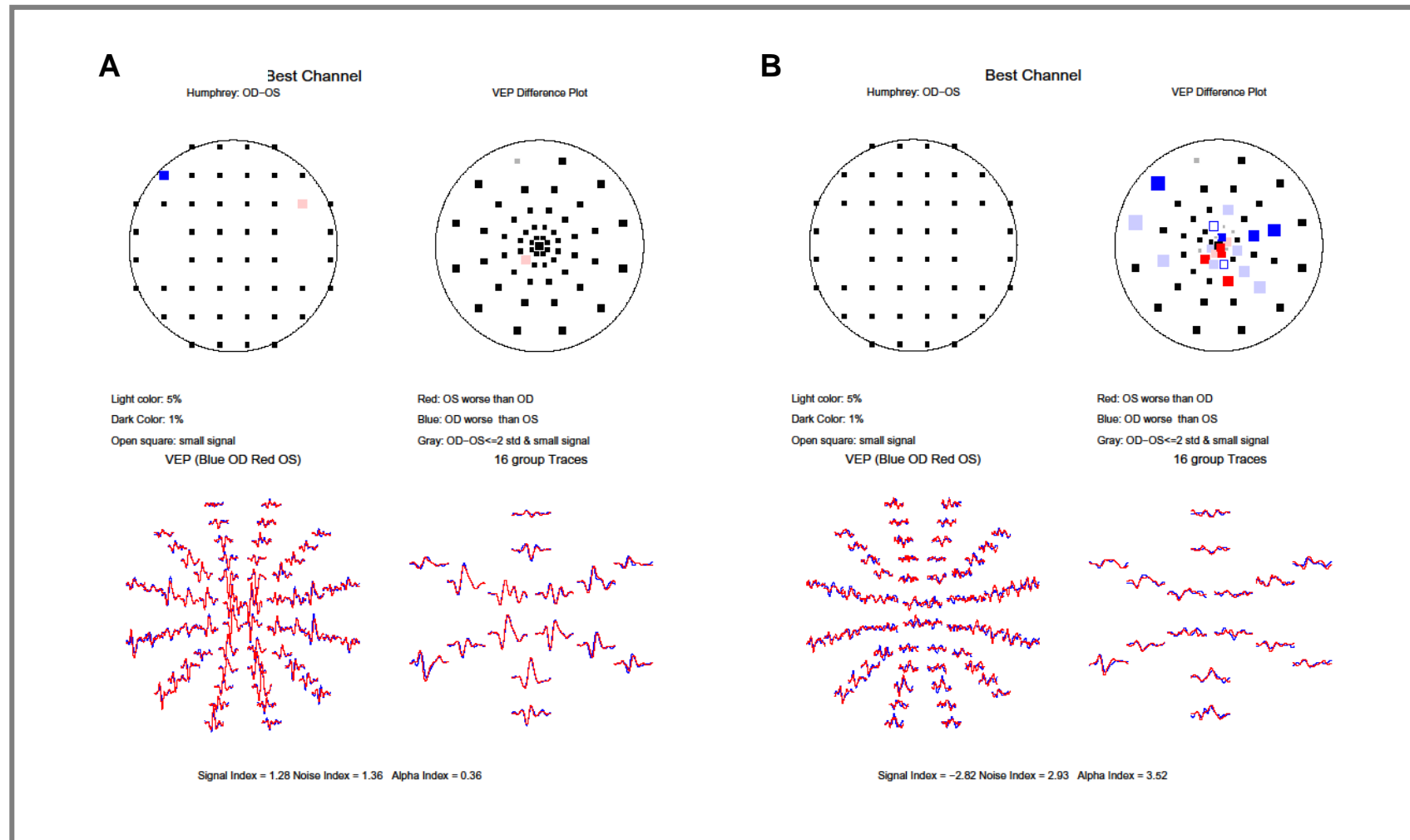


Figura 18. Análisis interocular de amplitudes ("Best Channel"). **A)** Sujeto control. La gráfica superior izquierda muestra la diferencia de sensibilidades (dB) en la perimetría Humphrey entre OD y OI. En las gráficas inferiores se muestran las respuestas de los potenciales originales (mejor canal) superpuestas (trazos azules: OD y rojos: OI), representadas en los 60 sectores estudiados (inferior izquierda) ó expuestas en respuestas promediadas en 16 sectores (inferior derecha). En la gráfica superior derecha se muestra el análisis estadístico interocular de las amplitudes (explicación en texto). **B)** Paciente con OG. El análisis interocular refleja sectores anormales tanto en OD como en OI (gráfica superior derecha) y campimetrías normales.

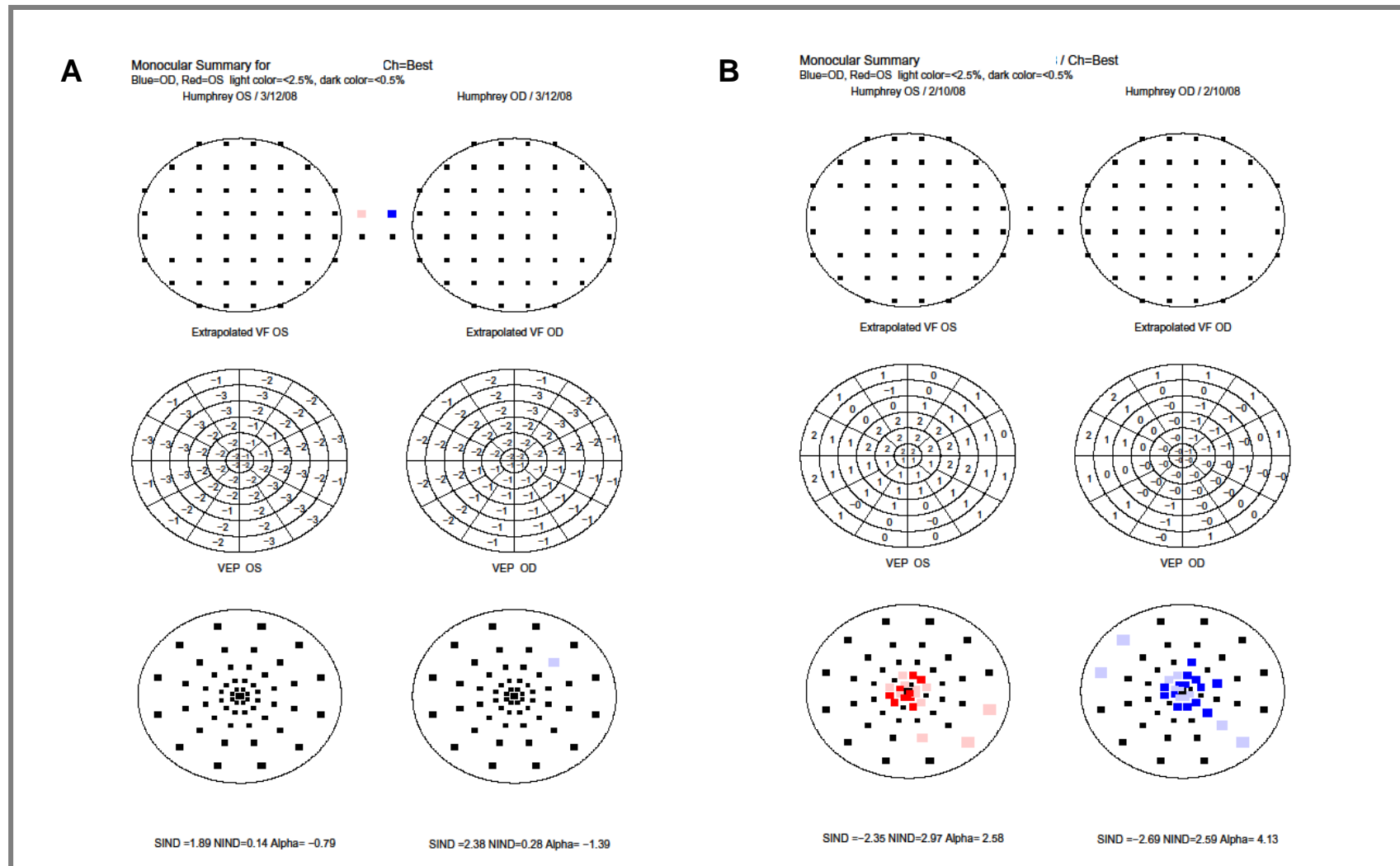


Figura 19. Análisis monocular de amplitudes ("Best Channel"). **A)** Sujeto control. Las dos gráficas superiores muestran las sensibilidades (dB) en la perimetría Humphrey en OD y OI. Las dos gráficas centrales muestran los valores de la sensibilidad (dB) de la perimetría Humphrey extrapolada a la representación espacial de los 60 sectores del PEV_{mf}. En las gráficas inferiores se muestran los resultados del análisis monocular de las amplitudes. **B)** Paciente con OG. El análisis monocular refleja sectores anormales tanto en OD como en OI y campimetrías normales.

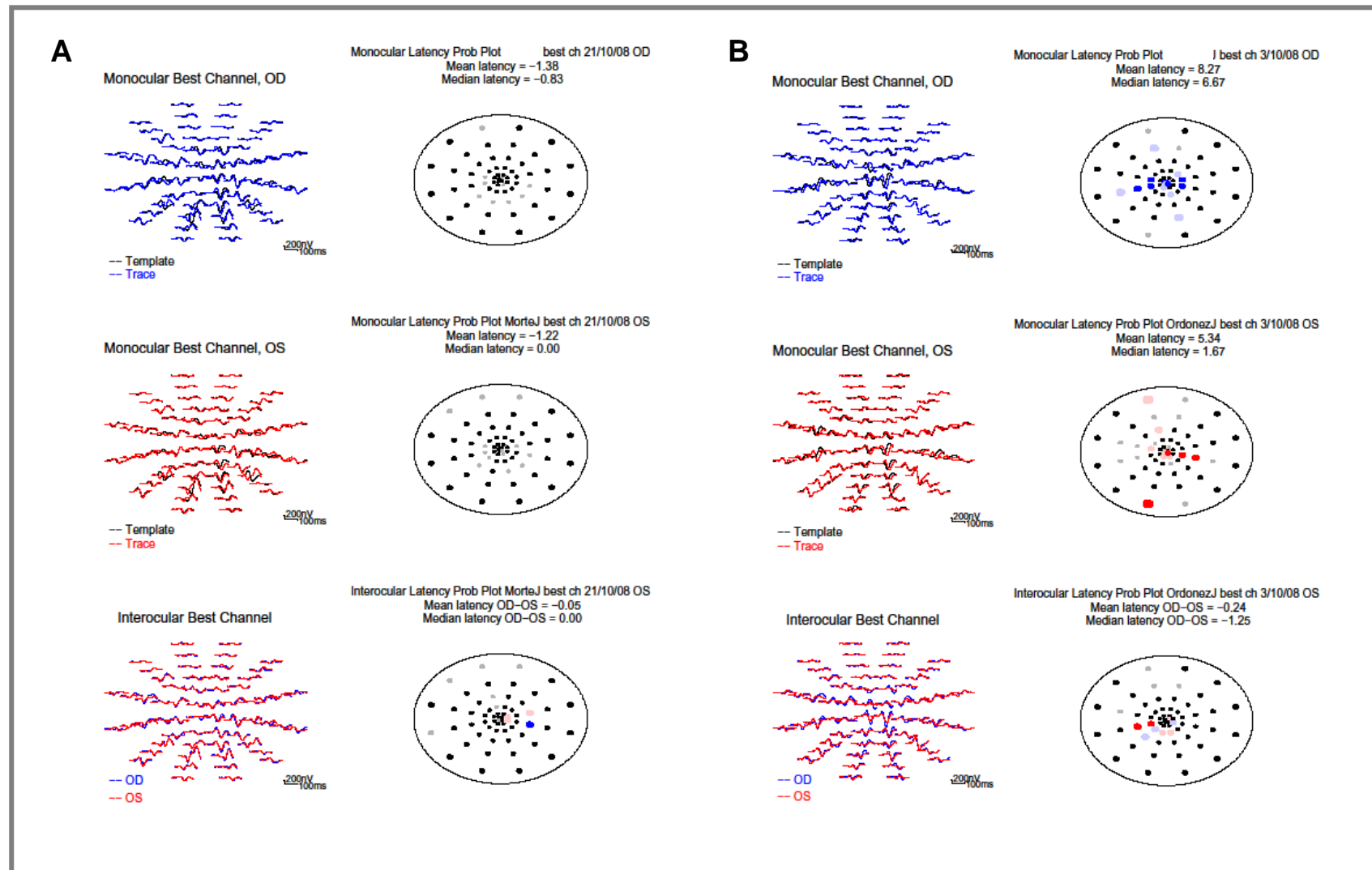


Figura 20. Análisis monocular e interocular de latencias ("Best Channel"). **A)** Sujeto control. Las dos gráficas superiores muestran el análisis monocular de las latencias del OD. Las gráficas centrales muestran los resultados del análisis monocular de las latencias del OI. Las gráficas inferiores muestran el análisis interocular de las latencias de ambos ojos. **B)** Paciente con OG. El análisis monocular refleja sectores con latencias anormales tanto en OD como en OI y el análisis interocular refleja defectos en OI.

Las **latencias** monoculares e interoculares (Fig. 20) fueron obtenidas como un desfase temporal de la mejor intercorrelación entre las respuestas del ojo del paciente y las respuestas de la base normativa (*análisis monocular de las latencias*)²¹⁰ o bien de las respuestas de ambos ojos del paciente (*análisis interocular de las latencias*),²¹¹ usando la función de intercorrelación *xcorr* estándar del MATLAB. El SNR fue $<1,7$. El gráfico de probabilidades de las latencias utiliza el mismo código de color que el de las amplitudes, pero con círculos en lugar de cuadrados.

Se consideró que los resultados del PEV mf eran anormales si cumplían los siguientes criterios estadísticos, previamente publicados y validados,²⁰⁶: la presencia de dos o más sectores contiguos anormales, con una significación estadística ($p < 0.005$), o bien tres sectores contiguos anormales con una significación estadística ($p < 0,01$) y al menos uno de ellos con una significación de $p < 0,005$.

Resonancia Nuclear Magnética

El estudio de RNM fue realizado en 28 pacientes con OG y en 15 controles sanos. Se utilizó una Unidad de RNM Philips Gyroscan (Philips Medical Systems. Best, The Netherlands) funcionando a 1,5 Teslas con antena de superficie. El protocolo de estudio incluyó: imágenes ponderadas en plano axial con un campo de eco rápido (FFE-3D)-T1 (TR, tiempo de repetición: 17 ms; TE, tiempo de eco: 4.6 ms; 3 excitaciones; campo de visión: 230 mm; matriz: 166 x 256; espesor de corte: 3 mm y gap: -1.5 mm), imágenes ponderadas en plano axial con Turbo spin-echo (TSE)-T2 (TR: 2427 ms; TE: 120 ms; 3 excitaciones, campo de visión: 230 mm; matriz: 205 x 256; espesor de corte: 3 mm y gap: 1 mm) y unas secuencias de imágenes ponderadas STIR-T2 obtenidas mediante adquisición coronal con supresión de grasa (TR: 2650 ms; TE: 90 ms; 2 excitaciones; tiempo de inversión: 180 ms; matriz: 192 x 384; espesor de corte: 3 mm y gap: 0.6 mm). Para el análisis de las imágenes utilizamos un programa informático para RNM que nos permitió realizar

mediciones semiautomáticas (ViewForum R5.1V1L1 SP1, Philips Medical Systems. Best, The Netherlands).

El cálculo de la medida del exoftalmos se realizó en secuencias T2 en plano axial; se trazó una línea entre la parte superior de los procesos frontales de ambos huesos zigomáticos y la distancia perpendicular desde el vértice de la cornea a dicha línea en mm se tomó como exoftalmos (Fig. 21).

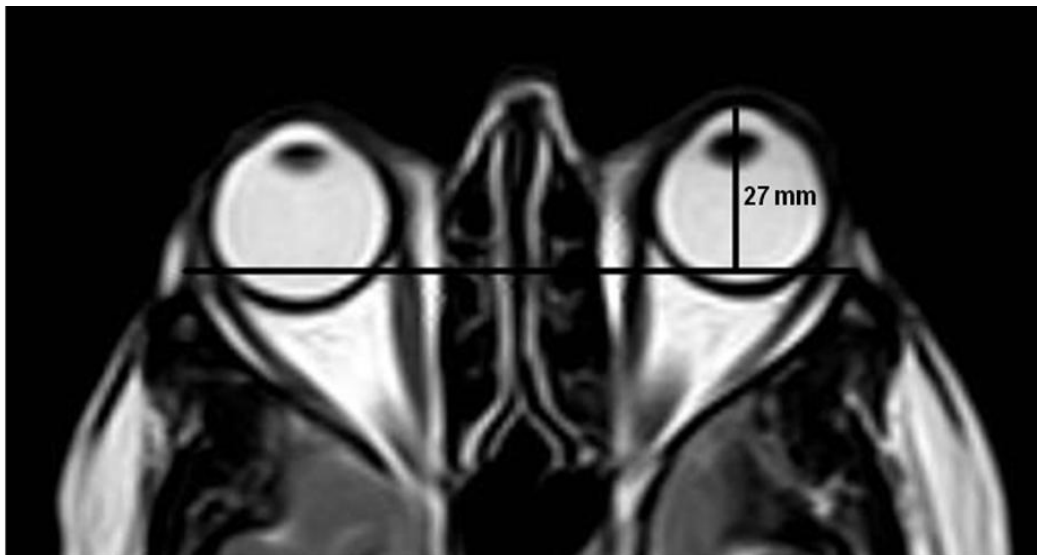


Figura 21. RNM secuencias T2 en plano axial. Medida de exoftalmos

Se aplicaron los siguientes métodos de RNM para evaluar los tejidos orbitarios:

- **Mediciones de las áreas de sección transversal de los MOEs.** Se obtuvieron trazando el borde de cada músculo en un plano coronal a 10 mm del polo posterior del globo ocular en cada uno de los sujetos, usando secuencias STIR-T2 (Fig. 22). Estas áreas se orientaron casi perpendicularmente al eje longitudinal del GRS, del músculo RM, RI y oblicuo superior (OS). Sin embargo, la orientación fue ligeramente oblicua para el músculo recto lateral (RL). Se

calculó el área transversal total, sumando las áreas transversales de todos los MOEs. El músculo oblicuo inferior no se incluyó en las mediciones de RNM.

- **Mediciones de los volúmenes de los MOEs.** Se obtuvieron utilizando secuencias STIR-T2. Se trazaron los bordes de las áreas transversales de cada uno de los tejidos orbitarios (órbita total, MOEs, globo ocular y nervio óptico), en todos los cortes secuenciales en plano coronal (Fig. 22). El volumen de cada tejido se obtuvo multiplicando el número total de áreas transversales por el valor del espesor de la misma sumada al espesor del gap. Entonces, se midieron los siguientes volúmenes: volumen total de la cavidad orbitaria (VOT), volumen total de los MOEs (VMT), volumen total de la grasa orbitaria (VGT) y la suma de VMT y VGT (VMG). El VMT fue calculado sumando los volúmenes de cada uno de los MOEs. El VGT fue calculado restando al VOT el VMT, el volumen del globo ocular y el volumen del nervio óptico. Por lo tanto VGT incluía la glándula lagrimal, los vasos y otros tejidos conectivos, ya que estos tejidos son difíciles de distinguir de la grasa.



Figura 22. RNM secuencias STIR-T2 en plano coronal. Medida de las áreas transversales y volúmenes de los MOEs.

- La **intensidad de señal del MOE más inflamado** fue analizada en secuencias STIR-T2 en plano coronal (Fig. 23). El área homogénea de mayor intensidad de señal en el MOE mas inflamado fue medida con una región de interés (RDI) triangular estándar de 1 mm^2 . El músculo temporal fue seleccionado como referencia estándar, debido a que su estructura es similar a la de los MOEs y también porque es fácil de visualizar en las mismas imágenes. Se calculó el valor de SIR como una ratio entre la intensidad de señal de la RDI del MOE más inflamado y la intensidad de señal del músculo temporal ipsilateral.

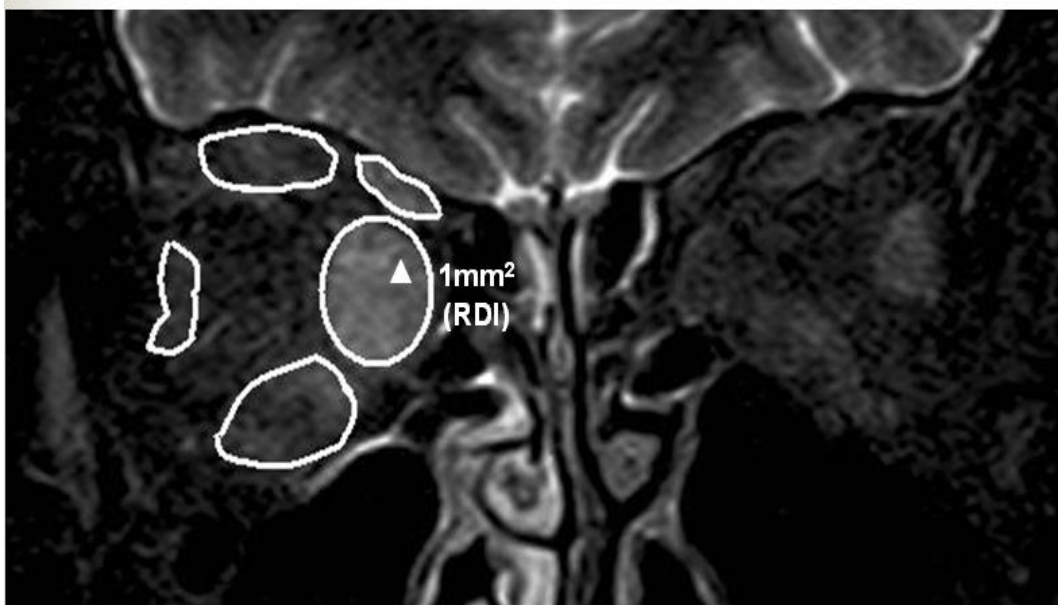


Figura 23. RNM secuencias STIR-T2 en plano coronal. Medida de la intensidad de señal del MOE más inflamado, mediante una región de interés (RDI) estándar de 1 mm^2 .

Análisis estadístico

El análisis estadístico fue realizado utilizando el programa SPSS versión 15.0 para Windows (SPSS Inc. Chicago, IL, USA).

De modo previo al análisis de los datos, se comprobó su ajuste a la normalidad mediante el test de Kolmogorov- Smirnov. Los resultados de cada variable fueron comparados entre los distintos grupos de estudio. Las relaciones entre variables categóricas se analizaron con la prueba de chi-cuadrado. Las relaciones entre una variable categórica y una cuantitativa se analizaron mediante la comparación de medias con la prueba t de Student, si se cumplen las condiciones de normalidad y de igualdad de varianzas; en caso de no cumplirse, con la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney. La comparación de más de dos medias se realizó mediante el análisis de la varianza o con la prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis según se cumpla o no la normalidad y la homogeneidad de varianzas. Las relaciones entre dos variables cuantitativas se evaluaron con el coeficiente de correlación de Pearson o el ordinal de Spearman, incidiendo en la correlación topográfica observada entre las exploraciones estructurales (OCT, RNM), las psicofísicas (CV) y las funcionales (PEV $m\hat{f}$) y en la correlación existente entre las mediciones obtenidas y el estado clínico de los pacientes con OG y el tiempo de evolución de la enfermedad.

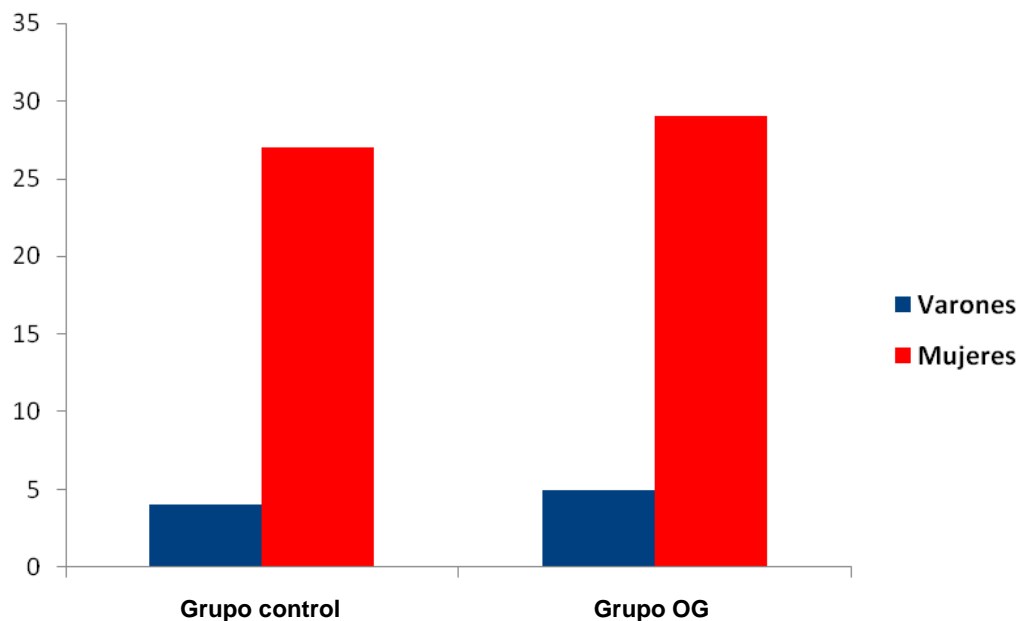
Resultados

La muestra objeto de este estudio incluía un grupo control con un total de 62 ojos correspondientes a 31 sujetos controles y un grupo OG con un total de 68 ojos correspondientes a 34 pacientes con OG. Todos los participantes del estudio fueron evaluados en 2 ocasiones de forma basal y tras un intervalo de 6 meses, con una pérdida de 3 pacientes a lo largo del seguimiento.

DATOS EPIDEMIOLÓGICOS

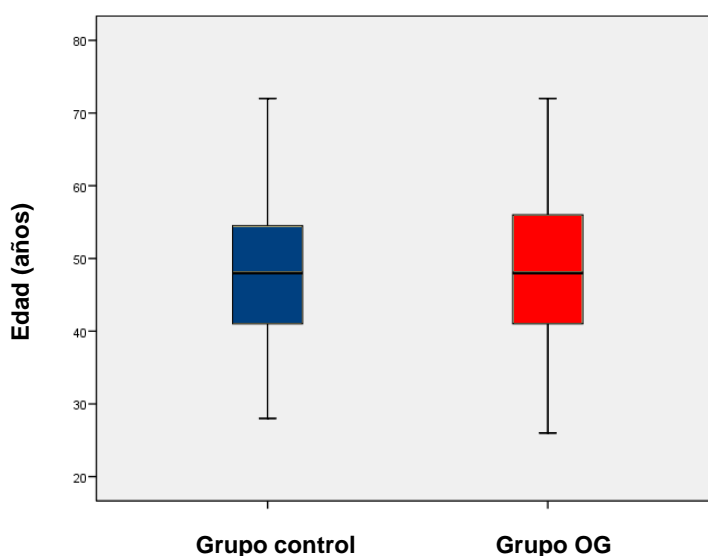
Sexo

La distribución por sexos en el grupo control comprendía 4 varones (12,9%) y 27 mujeres (87,1%), mientras que el grupo OG incluía 5 varones (14,7%) y 29 mujeres (85,3%) (*Tabla 6*). Aplicando la prueba estadística exacta de Fisher no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la distribución por sexos entre ambos grupos ($p > 0,05$). A lo largo del seguimiento 3 mujeres abandonaron el estudio.



Edad

La edad media en el grupo control fue de $48,10 \pm 10,63$ años (rango: de 28 a 72), con una mediana y amplitud intercuartil de 48 y 15 años, respectivamente. La edad media en el grupo OG fue de $47,50 \pm 11,53$ años (Tabla 6) (rango: de 26 a 72), con una mediana y amplitud intercuartil de 48 y 16 años, respectivamente. La diferencia entre medias fue de 0,597 años, con un intervalo de confianza (IC) del 95% de $-4,92 - 6,11$ años y un valor de significación $p > 0,05$ (Prueba t de Student para grupos independientes).



Raza

El 100% de los sujetos controles y de los pacientes con OG pertenecieron a la raza caucásica.

DATOS CLÍNICOS

Tiempo de evolución de la Enfermedad de Graves

El tiempo medio de evolución de la enfermedad de Graves en los pacientes del grupo OG fue de $4,72 \pm 3,93$ años (*Tabla 6*) (rango: de 0,25 a 15 años), con una mediana y amplitud intercuartil de 4 y 4,13 años, respectivamente.

Tiempo de evolución de la Orbitopatía Graves

El tiempo medio de evolución de la OG en nuestros pacientes fue de $3,80 \pm 3,45$ años (*Tabla 6*) (rango: de 0,25 a 13 años), con una mediana y amplitud intercuartil de 2,25 y 4,25 años, respectivamente.

Antecedentes familiares de Enfermedad de Graves

De los 34 pacientes con OG incluidos en nuestra serie, sólo 14 presentaron antecedentes familiares conocidos (41,17%) (*Tabla 6*). A lo largo del seguimiento, 1 mujer con antecedentes familiares de enfermedad de Graves abandonó el estudio.

Tratamiento tiroideo:

- **Tratamiento médico:** en la exploración basal, 31 pacientes (91,17%) con OG seguían tratamiento médico con fármacos tiroideos (*Tabla 6*). A los 6 meses de seguimiento, 24 pacientes mantenían el tratamiento médico y a un nuevo paciente se le prescribió tratamiento tiroideo (80,64%).

- **Radio-iodo (I^{131}):** en la exploración basal, 14 pacientes (41,17%) con OG referían tratamiento previo con radio-iodo (*Tabla 6*). Durante el período

de seguimiento, ningún paciente recibió adicionalmente tratamiento con radio-iodo (45,16%).

- **Tiroidectomía:** en la exploración basal, 5 pacientes referían cirugía previa del tiroides (14,70%) (*Tabla 6*). Durante el período de seguimiento, un paciente se sometió a tiroidectomía (19,35%).

Consumo de tabaco

De los 34 pacientes con OG incluidos en nuestra serie, sólo 19 fueron consumidores habituales de tabaco (55,88%) (*Tabla 6*). A lo largo del seguimiento, 1 mujer consumidora habitual de tabaco abandonó el estudio (58,06%).

Niveles séricos hormonales

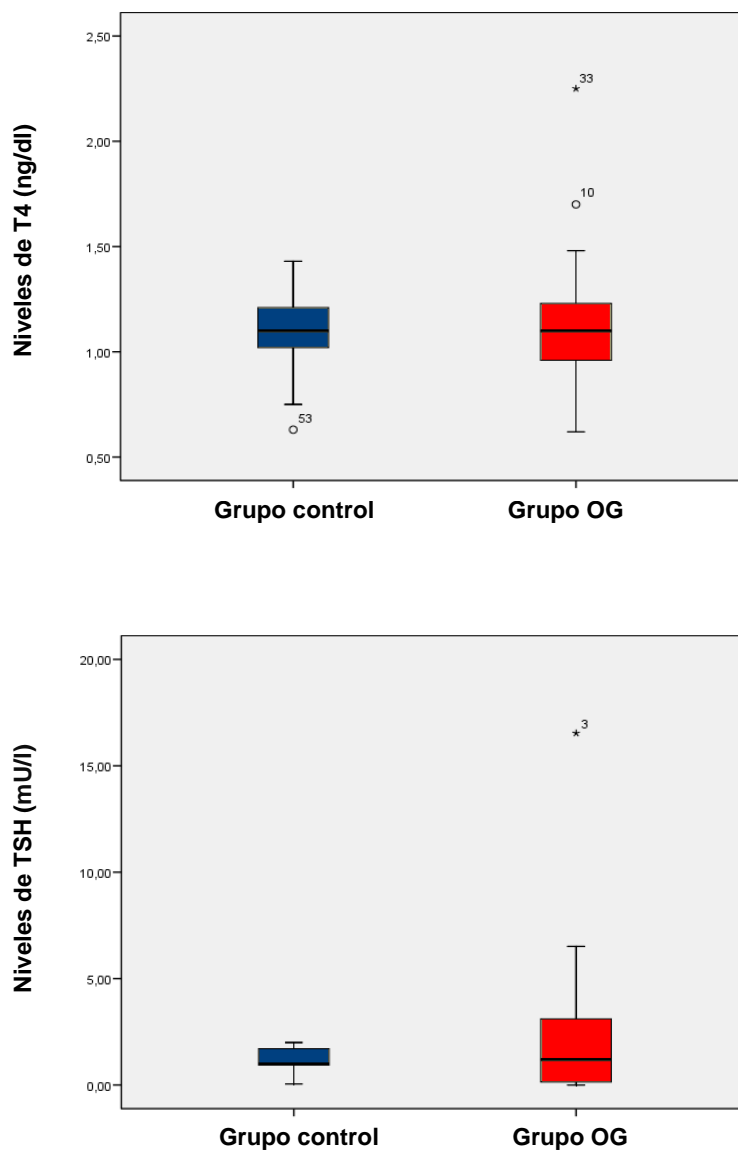
- **T4:** los valores séricos medios de T4 en los sujetos controles fueron $1,10 \pm 0,16$ ng/dl (rango: de 0,63 a 1,43), con una mediana y amplitud intercuartil de 1,1 y 0,21 ng/dl, respectivamente. En la exploración basal, los valores séricos medios de T4 en los pacientes con OG fueron $1,11 \pm 0,31$ ng/dl (*Tabla 6*) (rango: de 0,62 a 2,25), con una mediana y amplitud intercuartil de 1,1 y 0,28 ng/dl, respectivamente. La diferencia entre medias fue de 0,14 ng/dl, con un IC 95% de -0,11–0,14 ng/dl y un valor de significación $p > 0,05$ (Prueba t de Student para grupos independientes).

A los 6 meses, la diferencia entre medias fue de 0,48 ng/dl respecto a los niveles séricos basales de T4 en los pacientes con OG, con un IC 95% de -0,46 – 1,43 ng/dl y un valor de significación $p > 0,05$ (Prueba T de Wilcoxon).

- **TSH:** los valores séricos medios de TSH en los sujetos controles fueron $1,24 \pm 0,50$ mU/l (rango: de 0,05 a 2), con una mediana y amplitud intercuartil de 1 y 0,81 mU/l, respectivamente. En la exploración basal, los valores séricos medios de TSH en el grupo OG fueron $2,21 \pm 3,12$ mU/l (*Tabla*

6) (rango: de 0,0 a 16,53), con una mediana y amplitud intercuartil de 1,2 y 3,02 mU/l, respectivamente. La diferencia entre medias fue de 0,96 mU/l, con un IC 95% de -0,13 – 0,07 mU/l y un valor de significación $p > 0,05$ (Prueba U de Mann-Whitney).

A los 6 meses, la diferencia entre medias fue de 0,48 mU/l respecto a los niveles séricos basales de TSH en los pacientes con OG, con un IC 95% de -0,40 – 5,37 mU/l y un valor de significación $p < 0,05$ (Prueba T de Wilcoxon).



Comorbilidades

Seis pacientes del grupo OG presentaban hipertensión arterial (17,63%) (Tabla 6).

Tabla 6. Datos demográficos basales del grupo OG

Edad (años)	47,5 ± 11,53
Varón/Mujer	5/29
Tiempo evolución de Enfermedad de Graves (años)	4,72 ± 3,93
Tiempo evolución de OG (años)	3,80 ± 3,45
Antecedentes familiares	14/34 (41,17%)
Tratamiento médico tiroideo	31/34 (91,17%)
Terapia previa con radio-iodo (I^{131})	14/34 (41,17%)
Tiroidectomía previa	5/34 (14,70%)
Consumo de tabaco	19/34 (55,88%)
Niveles T4 (ng/ dl)	1,11 ± 0,31
Niveles TSH (mU/ l)	2,21 ± 3,12
Comorbilidades (hipertensión arterial)	6/34 (17,63%)

Datos en medias ± DE y porcentajes.

DATOS OFTALMOLÓGICOS

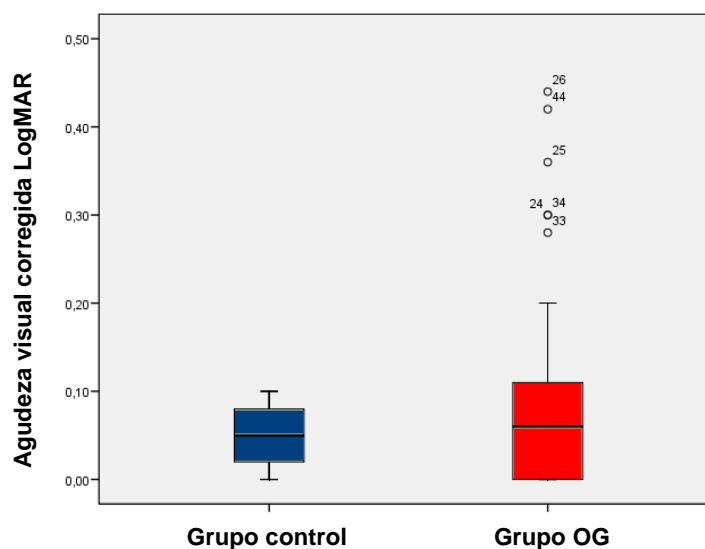
Agudeza Visual

La media de la MAVC LogMAR en el grupo control fue de $0,05 \pm 0,03$ minutos de arco (rango: de 0,00 a 0,10), con una mediana y amplitud intercuartil de 0,05 y 0,06 minutos de arco, respectivamente.

En la exploración basal, la media de la MAVC LogMAR en el grupo OG fue de $0,08 \pm 0,10$ minutos de arco (rango: de 0,00 a 0,44), con una mediana y amplitud intercuartil de 0,06 y 0,12, respectivamente.

La diferencia entre medias fue de 0,03 minutos de arco, con un IC 95% de 0,00–0,06 minutos de arco y un valor de significación $p > 0.05$ (Tabla 7) (Prueba U de Mann-Whitney).

A los 6 meses, la diferencia entre medias fue de 0,01 minutos de arco respecto a la MAVC basal en los pacientes del grupo OG, con un IC 95% de -0,02 – 0,04 minutos de arco y un valor de significación $p < 0,05$ (Prueba T de Wilcoxon).



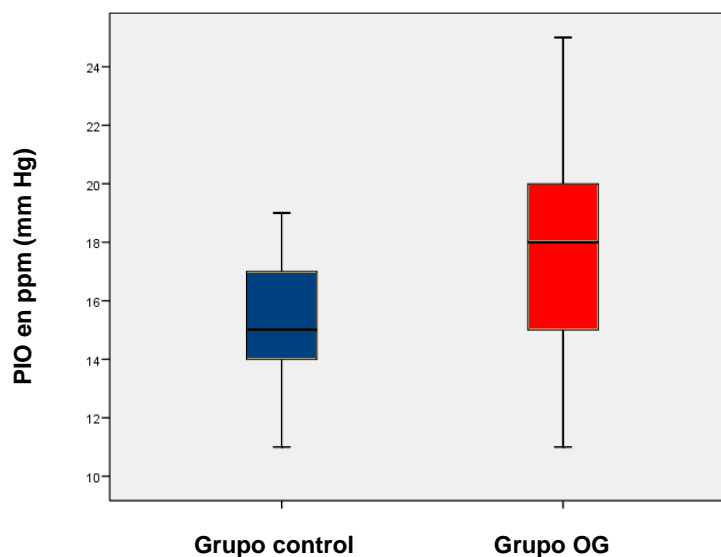
Presión intraocular en posición primaria de la mirada

La PIO media en ppm en el grupo control fue de $15,65 \pm 2,0$ mm de Hg (rango: de 11 a 19), con una mediana y amplitud intercuartil de 15 y 3 mm de Hg, respectivamente.

En la exploración basal, la PIO media en ppm en el grupo OG fue de $17,47 \pm 3,53$ mm de Hg (rango: de 11 a 25), con una mediana y amplitud intercuartil de 18 y 5 mm de Hg, respectivamente.

La diferencia entre medias fue de 1,82 mm de Hg, con un IC 95% de 0,81 – 2,83 mm de Hg y un valor de significación $p < 0,01$ (Tabla 7) (Prueba U de Mann-Whitney).

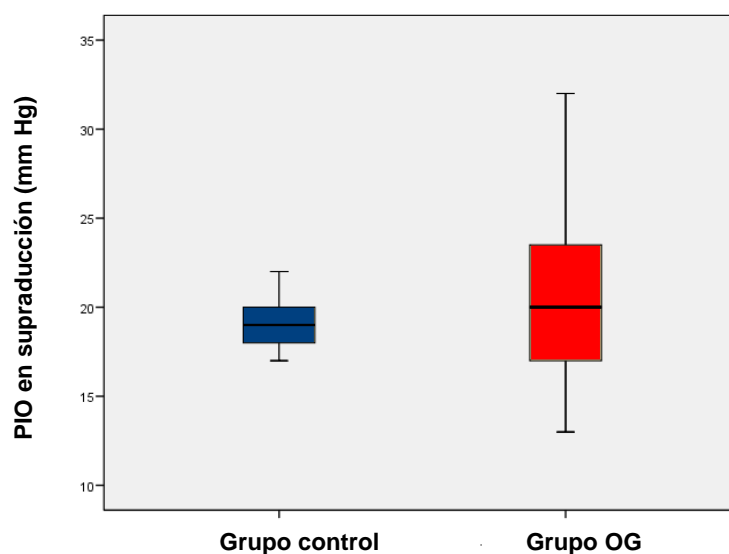
A los 6 meses, la diferencia entre medias fue de 1,71 mm de Hg respecto a la PIO basal en ppm en el grupo OG, con un IC 95% de 0,97 – 2,44 mm de Hg y un valor de significación $p < 0,0005$ (Prueba T de Wilcoxon).



Presión intraocular en supraducción

La PIO media en supraducción en el grupo control fue de $18,98 \pm 1,29$ mm de Hg (rango: de 17 a 22), con una mediana y amplitud intercuartil de 19 y 2 mm de Hg, respectivamente. En la exploración basal, la PIO media en supraducción del grupo OG fue de $20,44 \pm 4,67$ mm de Hg (rango: de 13 a 32), con una mediana y amplitud intercuartil de 20 y 7 mm de Hg, respectivamente. La diferencia entre medias fue de 1,45 mm de Hg, con un IC 95% de 0,28 – 2,63 mm de Hg y un valor de significación $p < 0,05$ (Tabla 7) (Prueba U de Mann-Whitney). A los 6 meses, la diferencia entre medias fue de 0,93 mm de Hg respecto a la PIO basal en supraducción en el grupo OG, con un IC 95% de 0,09 – 1,77 mm de Hg y un valor de significación $p < 0,05$ (Prueba T de Wilcoxon).

Además en el grupo OG, se observó en la exploración basal una correlación estadísticamente significativa entre la PIO en ppm y la PIO en supraducción (r Spearman = 0,862, $p < 0,0005$). A 6 meses, se mantuvo esta correlación estadísticamente significativa entre ambos valores de PIO (r Spearman = 0,894, $p < 0,0005$).



Excavación papilar

El tamaño medio de la excavación papilar (E/P) en el grupo control fue de $0,16 \pm 0,08$ (rango: de 0,1 a 0,4), con una mediana y amplitud intercuartil de 0,1 en ambos casos. En la exploración basal, el tamaño medio de la E/P en los pacientes con OG fue de $0,14 \pm 0,09$ (rango: de 0 a 0,4), con una mediana y amplitud intercuartil de 0,1 en ambos casos. La diferencia entre medias fue de 0,02, con un IC 95% de 0,01 – 0,05 y un valor de significación $p > 0,05$ (Tabla 7) (Prueba U de Mann-Whitney).

A 6 meses, la diferencia entre medias fue de 0,0066 respecto al tamaño de la E/P basal en el grupo OG, con un IC 95% de 0,007 – 0,02 y un valor de significación $p > 0,05$ (Prueba T de Wilcoxon).

Tabla 7. Resumen de los datos de la exploración oftalmológica basal

	Grupo control	Grupo OG	Diferencia (IC 95%)	p
MAVC (LogMAR)	$0,05 \pm 0,03$	$0,08 \pm 0,10$	$0,03$ (0,00 – 0,06)	0,459
PIO en ppm (mm Hg)	$15,65 \pm 2,00$	$17,47 \pm 3,53$	$1,82$ (0,81 – 2,83)	0,002
PIO en supraducción (mm Hg)	$18,98 \pm 1,29$	$20,44 \pm 4,67^*$	$1,45$ (0,28 – 2,63)	0,045
E/P (oftalmoscopia directa)	$0,16 \pm 0,08$	$0,143 \pm 0,09$	$0,02$ (0,01 – 0,05)	0,1

Datos en medias \pm DE. p: Prueba U de Mann-Whitney. *PIO en ppm vs PIO en supraducción (r Spearman = 0,862, $p < 0,0005$)

SIGNOS DE ACTIVIDAD CLÍNICA INFLAMATORIA

Dolor opresivo retroocular

En la exploración basal, 11 pacientes (32,35%) presentaron dolor opresivo retroocular espontáneo. A los 6 meses, 9 pacientes presentaron este síntoma (29,03%). En 6 pacientes (19,35%) desapareció este síntoma y apareció de nuevo en otros 4 pacientes (12,9%). No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambas exploraciones ($p > 0,05$) (*Tabla 8*) (Prueba de McNemar).

Dolor a los movimientos oculares

En la exploración basal, 6 pacientes (17,64%) presentaron dolor a los movimientos oculares. A los 6 meses, 11 pacientes presentaron este síntoma (35,48%). En 2 pacientes (6,45%) desapareció este síntoma y apareció de nuevo en 7 pacientes (22,58%). No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambas exploraciones ($p > 0,05$) (*Tabla 8*) (Prueba de McNemar).

Eritema palpebral

En la exploración basal, sólo 1 paciente (2,34%) presentó eritema palpebral bilateral. A los 6 meses, desapareció el eritema palpebral en este paciente y un nuevo caso (3,22%) mostró este signo clínico en ambos ojos. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambas exploraciones ($p > 0,05$) (*Tabla 8*) (Prueba de McNemar).

Edema palpebral

En la exploración basal, 33 pacientes y 66 ojos presentaron edema palpebral (97,05%). A los 6 meses, sólo un nuevo caso mostró este signo clínico (100%). No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambas exploraciones ($p > 0,05$) (*Tabla 8*) (Prueba de McNemar). El edema palpebral representó el signo clínico más frecuente de nuestra serie.

Quemosis conjuntival

En la exploración basal, 5 pacientes (14,70%) y 9 ojos (13,23%) presentaron quemosis conjuntival. A los 6 meses, 8 pacientes (25,80%) y 15 ojos (24,19%) presentaron este signo clínico. En 2 pacientes (6,45%) y 2 ojos (3,22%) desapareció este signo y apareció de nuevo en otros 5 pacientes (16,13%) y 8 ojos (12%). No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambas exploraciones ($p > 0,05$) (*Tabla 8*) (Prueba de McNemar).

Eritema conjuntival

En la exploración basal, 17 pacientes (55,88%) y 30 ojos (44,11%) presentaron eritema conjuntival. A los 6 meses, 19 pacientes (61,29%) y 33 ojos (53,22%) presentaron este signo clínico. En 6 pacientes (19,35%) y 11 ojos (17,74%) desapareció este signo y apareció de nuevo en otros 8 pacientes (25,8%) y 14 ojos (22,58%). No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambas exploraciones ($p > 0,05$) (*Tabla 8*) (Prueba de McNemar).

Edema de carúncula y/o plica

En la exploración basal, 15 pacientes (44,18%) y 29 ojos (42,64%) presentaron edema de carúncula y/o plica. A los 6 meses, 19 pacientes (61,29%) y 36 ojos (58,06%) presentaron este signo clínico. En 5 pacientes y 10 ojos (16,13%) desapareció este signo y apareció de nuevo en otros 9 pacientes (29,03%) y 17 ojos (27,41%). No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambas exploraciones ($p > 0,05$) (*Tabla 8*) (Prueba de McNemar).

Puntuación CAS

En la exploración basal 18 pacientes (52,94%) presentaron un CAS $\geq 3/7$. A los 6 meses, 21 pacientes (67,74%) mostraron una OG activa, de los cuales 11 pacientes (35,48%) fueron nuevos casos. Además, 8 de los pacientes con OG activa a nivel basal mostraron una OG inactiva durante el seguimiento (25,8%). No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambas exploraciones ($p > 0,05$) (*Tabla 8*) (Prueba de McNemar).

Tabla 8. Signos de Actividad Clínica (CAS) de la OG

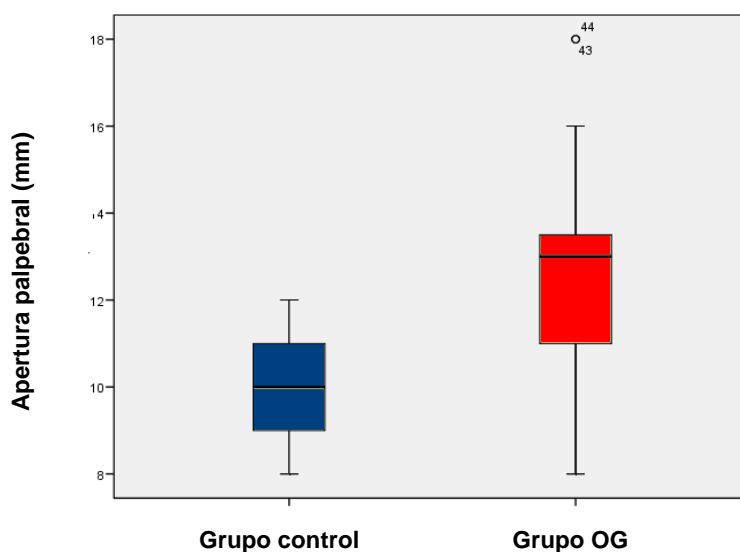
	Basal	A 6 meses	p
Dolor opresivo retroocular	11/34 (32,35%)	9/31 (29,03%)	0,754
Dolor a los movimientos oculares	6/34 (17,64%)	11/31 (35,48%)	0,180
Eritema palpebral	1/34 (2,34%)	1/31 (3,22%)	1,000
Edema palpebral	33/34 (97,05%)	31/31 (100%)	1,000
Quemosis conjuntival	5/34 (14,70%)	8/31 (25,80%)	0,453
Eritema conjuntival	17/34 (55,88%)	19/31 (61,29%)	0,791
Edema de carúncula y/o plica	15/34 (44,18%)	19/31 (61,29%)	0,424
CAS $\geq 3/7$	18/34 (52,94%)	21/31 (67,74%)	0,109

Datos en porcentajes. p: Prueba de McNemar.

SIGNOS CLÍNICOS DE SEVERIDAD

Apertura palpebral

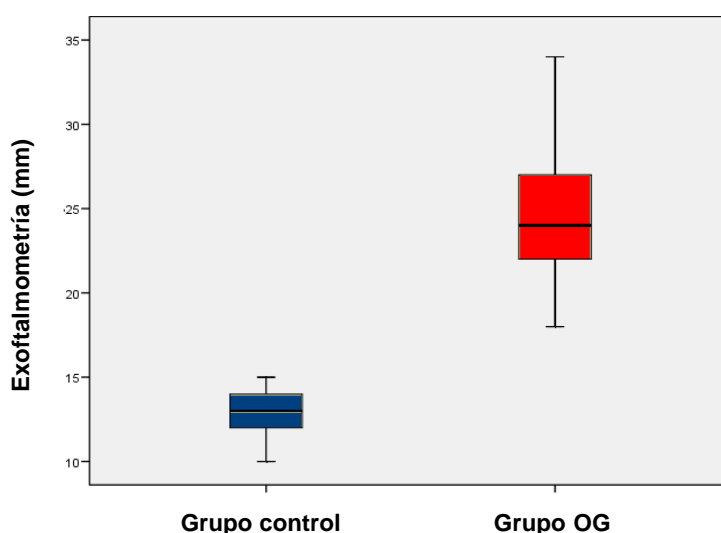
El tamaño medio de la apertura palpebral en el grupo control fue de $10,02 \pm 1,01$ mm (rango: de 8 a 12), con una mediana y amplitud intercuartil de 10 y 2 mm, respectivamente. En la exploración basal, el grupo OG mostró un tamaño medio de la apertura palpebral de $12,55 \pm 2,09$ mm (rango: de 8 a 18), con una mediana y amplitud intercuartil de 13 y 3 mm, respectivamente. La diferencia entre medias fue de 2,54 mm, con un IC 95% de 1,97 – 3,10 mm y un valor de significación $p < 0,0005$ (Prueba U de Mann-Whitney).



A los 6 meses, la diferencia entre medias fue de 1,22 mm respecto al tamaño de la apertura palpebral basal en el grupo OG, con un IC 95% de 0,65 – 1,77 mm y un valor de significación $p < 0,0005$ (Tabla 9) (Prueba T de Wilcoxon).

Exoftalmometría Hertel

El tamaño medio del exoftalmos en el grupo control fue de $13,21 \pm 1,3$ mm (rango: de 10 a 15), con una mediana y amplitud intercuartil de 13 y 2 mm, respectivamente. En la exploración basal, el grupo OG mostró un tamaño medio del exoftalmos de $24,42 \pm 2,83$ mm (rango: de 18 a 34), con una mediana y amplitud intercuartil de 24 y 5 mm, respectivamente. La diferencia entre medias fue de 11,21 mm, con un IC 95% de 10,47 – 11,96 mm y un valor de significación $p < 0,0005$ (Prueba U de Mann-Whitney).



A los 6 meses, la diferencia entre medias respecto a la exoftalmometría basal en el grupo OG fue de 0,35 mm, con un IC 95% de -0,42 – 1,13 mm y un valor de significación $p > 0,05$ (Tabla 9) (Prueba T de Wilcoxon).

Diplopía subjetiva

En la exploración basal 5 pacientes del grupo OG (14,7%) presentaron diplopía subjetiva; en 1 paciente la diplopía se graduó como intermitente (grado

I), en 2 como inconstante (grado II) y en otros 2 pacientes como constante (grado III). A los 6 meses, 7 pacientes presentaron este síntoma (21,14%). En 3 pacientes (9,67%) desapareció este signo y apareció de nuevo 5 pacientes (16,13%) (1 paciente con grado I, 3 pacientes con grado II y 1 paciente con grado III). No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambas exploraciones ($p > 0,05$) (*Tabla 9*) (Prueba de McNemar).

Queratitis

En la exploración basal, 12 pacientes (35,29%) y 22 ojos (32,35%) presentaron queratitis epitelial punteada. A los 6 meses, 12 pacientes (38,70%) y 24 ojos (38,70%) presentaron este signo clínico. En 6 pacientes (19,35%) y 10 ojos (16,13%) desapareció este signo y apareció de nuevo en otros 6 pacientes y 12 ojos (19,35%). Ningún paciente presentó úlcera corneal. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambas exploraciones ($p > 0,05$) (*Tabla 9*) (Prueba de McNemar).

Neuropatía óptica

En nuestra serie ningún paciente presentó neuropatía óptica (ver criterios inclusión/ exclusión, pág. 46-47) (*Tabla 9*).

Puntuación de la severidad

En la exploración basal 6 pacientes del grupo OG presentaron un *grado leve* de severidad (17,65%) y 28 pacientes un *grado moderado-severo* (82,35%). A los 6 meses, 5 pacientes presentaron una severidad de *grado leve* (16,13%) y 26 pacientes de *grado moderado-severo* (83,87%). En 4 pacientes (12,9%) el grado de severidad mejoró y en 4 pacientes (12,9%) empeoró a lo largo del seguimiento.

No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambas exploraciones ($p > 0,05$) (Prueba de McNemar).

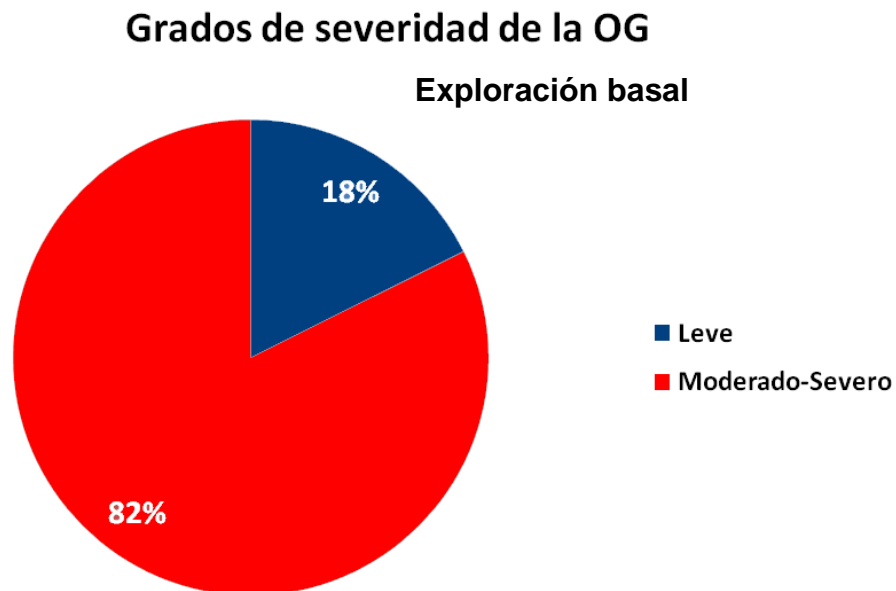


Tabla 9. Signos de severidad de la OG

	Basal	A 6 meses	p
Apertura palpebral (mm)	12,55 \pm 2,09	11,37 \pm 1,99	0,0005
Exoftalmos Hertel (mm)	24,42 \pm 2,83	24,29 \pm 3,27	0,649
Diplopía subjetiva	5/34 (14,7%)	7/31 (21,14%)	0,727*
Queratitis	12/34 (35,29%)	12/31 (38,70%)	1*
Neuropatía óptica	No	No	No

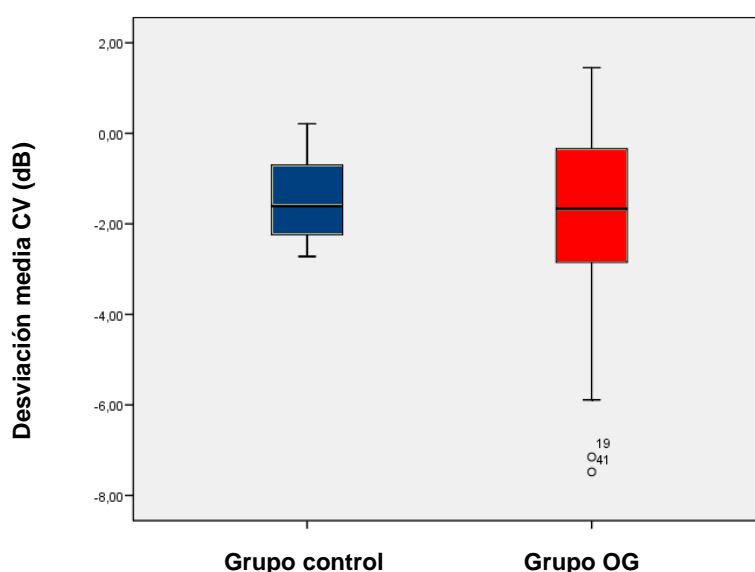
Datos en medias \pm DE y porcentajes.p: Prueba T de Wilconson; *p: Prueba de McNemar.

ESTUDIO DEL CAMPO VISUAL (PERIMETRÍA HUMPHREY)

En el estudio de CV se perdieron 3 ojos de 2 pacientes debido a la escasa fiabilidad de la prueba realizada; por lo que el grupo OG estuvo integrado por 33 pacientes (65 ojos) en la exploración basal y por 30 pacientes (59 ojos) en la exploración a 6 meses.

Desviación media

El valor medio de la DM en el grupo control fue $-1,46 \pm 0,87$ dB (rango: de $-2,72$ a $0,21$), con una mediana y amplitud intercuartil de $-1,61$ y $1,55$ dB, respectivamente. En la exploración basal, el valor medio de la DM en el grupo OG fue $-1,86 \pm 2,09$ (rango: de $-7,48$ a $1,45$), con una mediana y amplitud intercuartil de $-1,67$ y $2,58$ dB, respectivamente. La diferencia entre medias fue $-0,39$ dB, con un IC 95% de $-0,96 - 0,16$ dB y un valor de significación $p > 0,05$ (Tabla 10) (Prueba U de Mann-Witney).



A los 6 meses, la diferencia respecto a la media de la DM basal en el grupo OG fue de 0,60 dB, con un IC 95% de -1,06 – -0,14 dB y un valor de significación $p < 0,05$ (Prueba t de Student para grupos apareados).

En la exploración basal, 7 pacientes (21,21%) y 10 ojos (15,38%) del grupo OG presentaron una DM con un valor de significación $p < 0,005$. A los 6 meses, solo 2 pacientes (6,66%) y 2 ojos (3,38%) mostraron una DM con un valor de significación $p < 0,005$. Dos pacientes (6,66%) y 2 ojos (3,38%) presentaron una DM con un valor de significación $p < 0,005$, 4 pacientes (13,33%) y 6 ojos (10,16%) mostraron variabilidad en la significación de la DM, y 24 pacientes (80%) y 51 ojos (86,44%) no mostraron significación. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambas exploraciones ($p > 0,05$) (Prueba de McNemar).

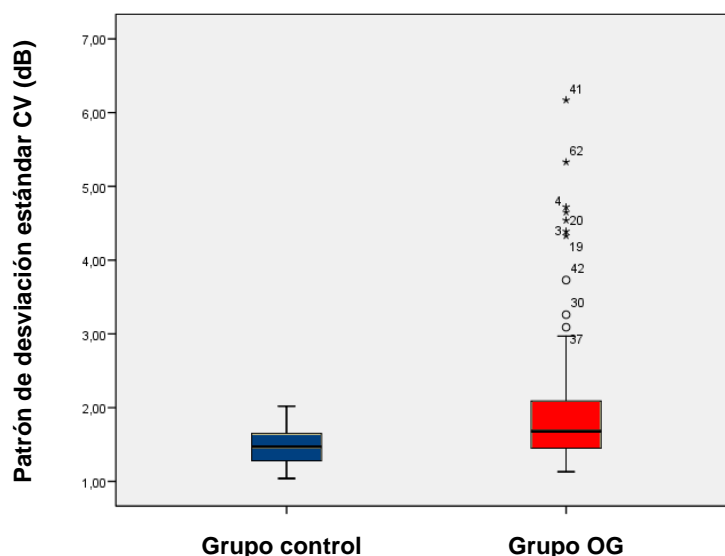
Análisis de la DM en el grupo OG (perimetría Humphrey)

		A 6 meses	
		Normal	Anormal
Basal	N = ojos		
	Normal	51 (86,44%)	0 (0%)
	Anormal	6 (10,16%)	2 (3,38%)

Datos en porcentajes. Prueba de McNemar.

Desviación estándar del modelo

El valor medio de la DSM en el grupo control fue de $1,45 \pm 0,25$ dB (rango: de 1,04 a 2,02), con una mediana y amplitud intercuartil de 1,47 y 0,37 dB, respectivamente. En la exploración basal, el valor medio de la DSM en el grupo OG fue de $2,10 \pm 1,11$ (rango: de 1,13 a 6,17), con una mediana y amplitud intercuartil de 1,68 y 0,57 dB, respectivamente. La diferencia entre ambas medias fue de 0,64 dB, con un IC 95% de 0,36 – 0,92 dB y un valor de significación $p < 0,0005$ (*Tabla 10*) (Prueba U de Mann-Witney).



A los 6 meses, la diferencia respecto a la media de la DSM basal en el grupo OG fue de 0,11 dB, con un IC 95% de -0,14 – 0,37 dB y un valor de significación $p > 0,05$ (Prueba T de Wilcoxon).

En la exploración basal, 4 pacientes (12,12%) y 5 ojos (7,69%) del grupo OG presentaron una DSM con un valor de significación $p < 0,005$. A los 6 meses, 5 pacientes (17,24%) y 6 ojos (10,16%) mostraron una DSM con un valor de significación $p < 0,005$. Dos pacientes (6,66%) y 2 ojos (3,38%)

presentaron una DSM con un valor de significación $p < 0,005$, 6 pacientes (22%) y 7 ojos (11,86%) mostraron variabilidad en la significación de la DSM, y 22 pacientes (73,33%) y 50 ojos (86,44%) no mostraron significación. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambas exploraciones ($p > 0,05$) (Prueba de McNemar).

Análisis de la DSM en el grupo OG (perimetría Humphrey)

		A 6 meses	
		Normal	Anormal
Basal	N = ojos		
	Normal	50 (84,74%)	4 (6,77%)
	Anormal	3 (5,08%)	2 (3,38%)

Datos en porcentajes. Prueba de McNemar.

Tabla 10. Resumen de datos del análisis de perimetría Humphrey

	Grupo control	Grupo OG	Diferencia (IC 95%)	p
DM CV (dB)	-1,46 ± 0,87	-1,86 ± 2,09	-0,39 (-0,96 – 0,16)	0,432
DSM CV (dB)	1,45 ± 0,25	2,10 ± 1,11	0,64 (0,36 – 0,92)	0,0005

Datos en medias ± DE. p: Prueba U de Mann-Whitney

Análisis según criterios cluster de los defectos campimétricos (Desviación total de la perimetría Humphrey)

Tal como hemos descrito en la sección de material y métodos, un *cluster* anormal en la perimetría Humphrey (gráfica DT) está definido por dos o más puntos contiguos anormales con un valor de $p < 0,005$, o bien, tres o más puntos contiguos anormales con un valor de $p < 0,01$, con al menos uno de ellos con un valor de $p < 0,005$.

En la exploración basal, 23 pacientes (69,69%) y 51 ojos (78,46%) del grupo OG presentaron un análisis del CV normal y 10 pacientes (30,31%) y 14 ojos (21,53%) defectos campimétricos según criterios cluster. A los 6 meses, 23 pacientes (76,66%) y 50 ojos (84,74%) presentaron un análisis del CV normal y 7 pacientes (23,34%) y 9 ojos (15,25%) defectos campimétricos. Cuatro pacientes (13,3%) y 6 ojos (10%) presentaron una DT alterada, 8 pacientes (26,7%) y 8 ojos (15%) mostraron variabilidad en los defectos de la DT, y 18 pacientes (60%) y 45 ojos (75%) no mostraron defectos campimétricos. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambas exploraciones ($p > 0,05$) (Prueba de McNemar).

Análisis de la DT en el grupo OG (perimetría Humphrey)

		A 6 meses	
		Normal	Anormal
Basal	N = ojos		
Basal	Normal	45 (75%)	3 (5%)
	Anormal	5 (10%)	6 (10%)

Datos en porcentajes. Prueba de McNemar.

ESTUDIO CON LA TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA

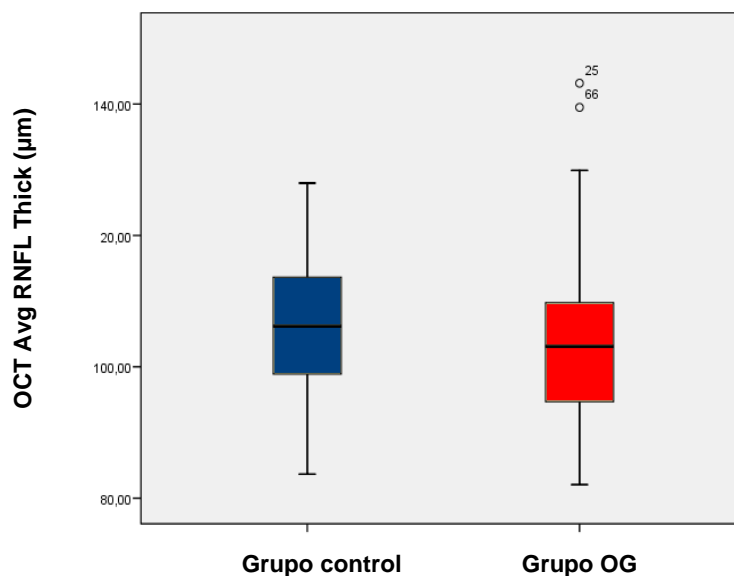
El estudio OCT se realizó únicamente en la exploración basal (65 ojos). Se perdieron 3 ojos (4,4%) de 2 pacientes del grupo OG, debido a que los scans obtenidos presentaron una calidad de señal inferior a 5 (*Signal Strength*).

Espesor medio de la CFNR en 360° ("Avg RNFL Thick")

La media del espesor medio de la CFNR en 360° en el grupo control fue de $106,43 \pm 10,94 \mu\text{m}$ (rango: de 83,67 a 127,97), con una mediana y amplitud intercuartil de 106,17 y 14,42 μm , respectivamente.

La media del espesor medio de la CFNR en 360° en el grupo OG fue de $103,51 \pm 12,32$ (rango: de 82,07 a 143,17), con una mediana y amplitud intercuartil de 103,12 y 15,28 μm , respectivamente.

La diferencia entre ambas medias fue de 2,92 μm , con un IC 95% de -1,17 – 7,02 μm y un valor de significación $p > 0,05$ (*Tabla 11*) (Prueba U de Mann-Witney).

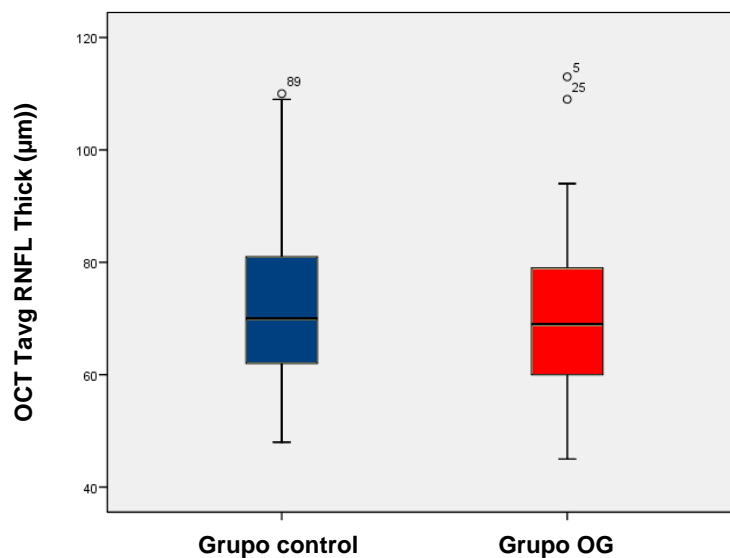


Espesor medio de la CFNR en el cuadrante temporal ("Tavg RNFL Thick")

La media del espesor de la CFNR en el cuadrante temporal en el grupo control fue de $72,6 \pm 14,56 \mu\text{m}$ (rango: de 48 a 110), con una mediana y amplitud intercuartil de 70 y $19 \mu\text{m}$, respectivamente

La media del espesor de la CFNR en el cuadrante temporal en el grupo OG fue de $70,49 \pm 14,28$ (rango: de 45 a 113), con una mediana y amplitud intercuartil de 69 y $19 \mu\text{m}$, respectivamente.

La diferencia entre ambas medias fue de $2,10 \mu\text{m}$, con un IC 95% de $-2,96 - 7,17 \mu\text{m}$ y un valor de significación $p > 0,05$ (Tabla 11) (Prueba U de Mann-Witney).

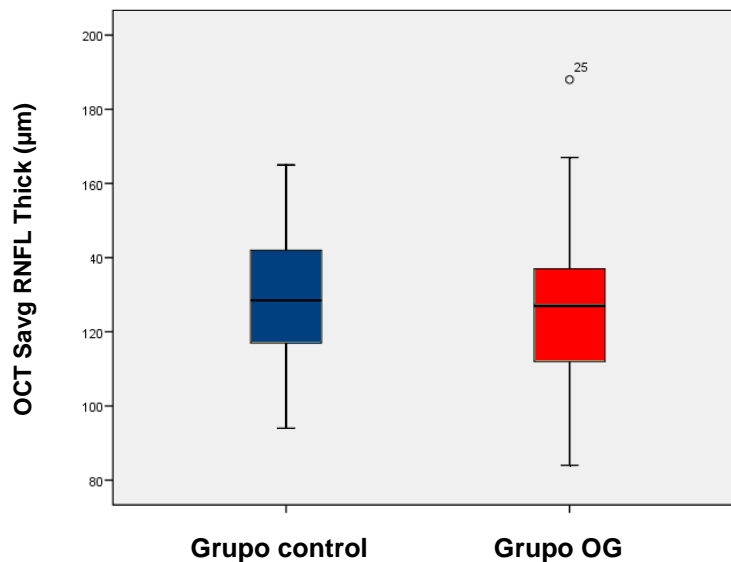


Espesor medio de la CFNR en el cuadrante superior ("Savg RNFL Thick")

La media del espesor de la CFNR en el cuadrante superior en el grupo control fue de $129,47 \pm 16,94 \mu\text{m}$ (rango: de 94 a 165), con una mediana y amplitud intercuartil de 128,5 y $25 \mu\text{m}$, respectivamente.

La media del espesor de la CFNR en el cuadrante superior en el grupo OG fue de $125,26 \pm 18,54$ (rango: de 84 a 188), con una mediana y amplitud intercuartil de 127 y 27 μm , respectivamente.

La diferencia entre ambas medias fue de 4,20 μm , con un IC 95% de -2,04 – 10,45 μm y un valor de significación $p > 0,05$ (*Tabla 11*) (Prueba U de Mann-Witney).

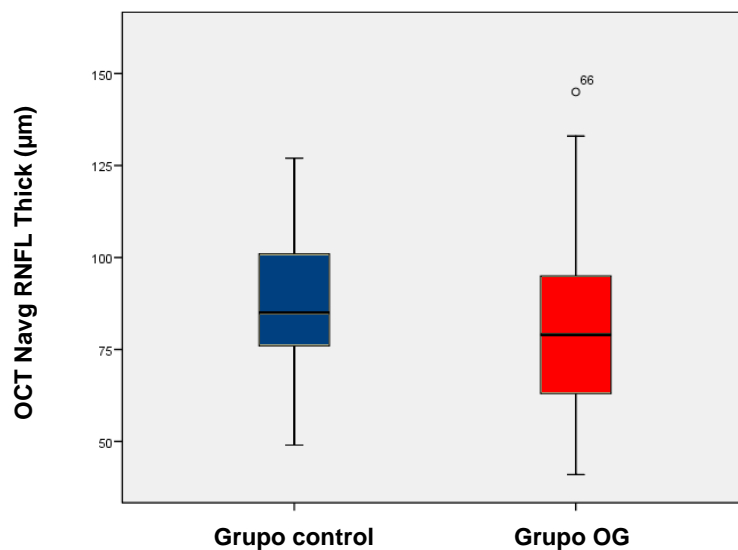


Espesor medio de la CFNR en el cuadrante nasal ("Navg RNFL Thick")

La media del espesor de la CFNR en el cuadrante nasal en el grupo control fue de $86,13 \pm 17,52$ μm (rango: de 49 a 127), con una mediana y amplitud intercuartil de 85 y 25 μm , respectivamente.

La media del espesor de la CFNR en el cuadrante nasal en el grupo OG fue de $81,54 \pm 21,75$ (rango: de 41 a 145), con una mediana y amplitud intercuartil de 79 y 36 μm , respectivamente.

La diferencia entre ambas medias fue de 4,59 μm , con un IC 95% de -2,36 – 11,55 μm y un valor de significación $p > 0,05$ (*Tabla 11*) (Prueba U de Mann-Witney).



Espesor medio de la CFNR en el cuadrante inferior ("lavg RNFL Thick")

La media del espesor de la CFNR en el cuadrante inferior en el grupo control fue de $137,19 \pm 19,54 \mu\text{m}$ (rango: de 95 a 187), con una mediana y amplitud intercuartil de 134,5 y 29 μm , respectivamente.

La media del espesor de la CFNR en el cuadrante inferior en el grupo OG fue de $136,91 \pm 18,24$ (rango: de 92 a 186), con una mediana y amplitud intercuartil de 136 y 23 μm , respectivamente.

La diferencia entre ambas medias fue de 0,286 μm , con un IC 95% de -6,35 – 6,92 μm y un valor de significación $p > 0,05$ (*Tabla 11*) (Prueba U de Mann-Witney).

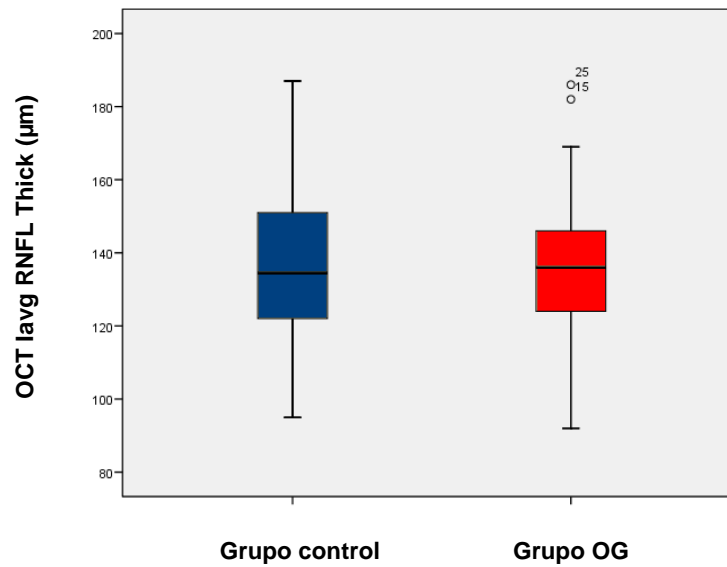


Tabla 11. Resumen de los datos del estudio mediante OCT

	Grupo control	Grupo OG	Diferencia (IC 95%)	p
Avg RNFL Thick (µm)	106,43 ± 10,94	103,51 ± 12,32	2,92 (-1,17 – 7,02)	0,161
Tavg RNFL Thick (µm)	72,6 ± 14,56	70,49 ± 14,28	2,10 (-2,96 – 7,17)	0,515
Savg RNFL Thick (µm)	129,47 ± 16,94	125,26 ± 18,54	4,20 (-2,04 – 10,45)	0,185
Navg RNFL Thick (µm)	86,13 ± 17,52	81,54 ± 21,75	4,59 (-2,36 – 11,55)	0,194
Iavg RNFL Thick (µm)	137,19 ± 19,54	136,91 ± 18,24	0,286 (-6,35 – 6,92)	0,932

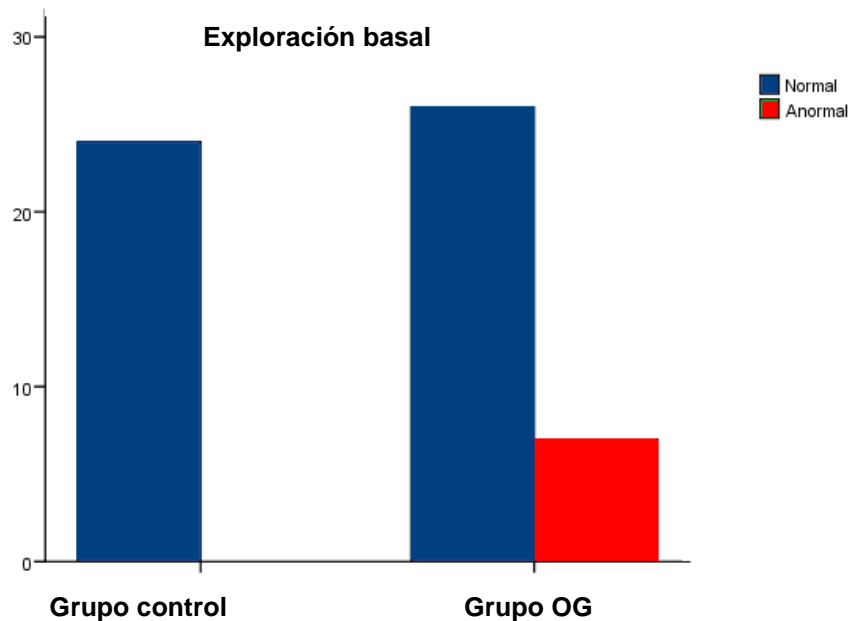
Datos en medias ± DE. p: Prueba U de Mann-Witney.

ESTUDIO CON POTENCIALES EVOCADOS VISUALES MULTIFOCALES

En el estudio mediante PEV_{mf} se perdieron 3 ojos de 2 pacientes debido a que los registros obtenidos presentaron una SNR muy disminuida; por lo que el grupo OG estuvo integrado por 33 pacientes (65 ojos) en la exploración basal y por 30 pacientes (59 ojos) en la exploración a 6 meses.

Evaluación de las amplitudes del PEV_{mf} (análisis interocular)

En la exploración basal, 27 pacientes (81,82%) y 57 ojos (87,69%) del grupo OG presentaron un análisis interocular de amplitudes normal y en 6 pacientes (18,18%) y 8 ojos (12,31%), las amplitudes interoculares estaban significativamente disminuidas (*Tabla 12*). Las diferencias entre los grupos de casos y controles fueron estadísticamente significativas ($p < 0,05$) (Prueba estadística exacta de Fisher).

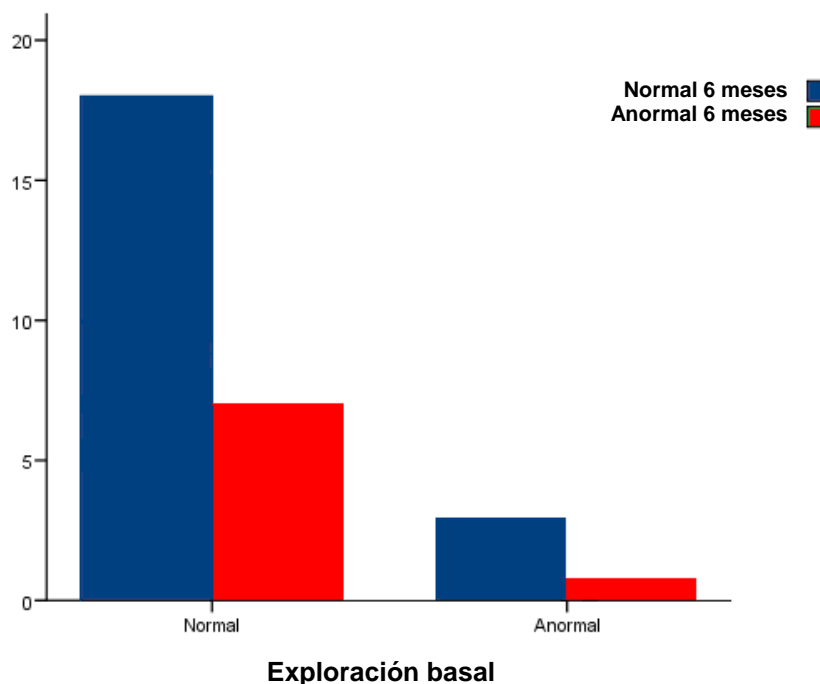


A los 6 meses, 22 pacientes (73,33%) y 50 ojos (84,74%) mostraron un análisis interocular de amplitudes normal y en 8 pacientes (26,67%) y 9 ojos (15,26%) el análisis fue anormal (*Tabla 12*). No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre la exploración basal y a 6 meses ($p > 0,05$) (Prueba de McNemar)

A continuación mostramos la variabilidad del análisis interocular de amplitudes en el grupo OG, entre la exploración basal y a 6 meses.

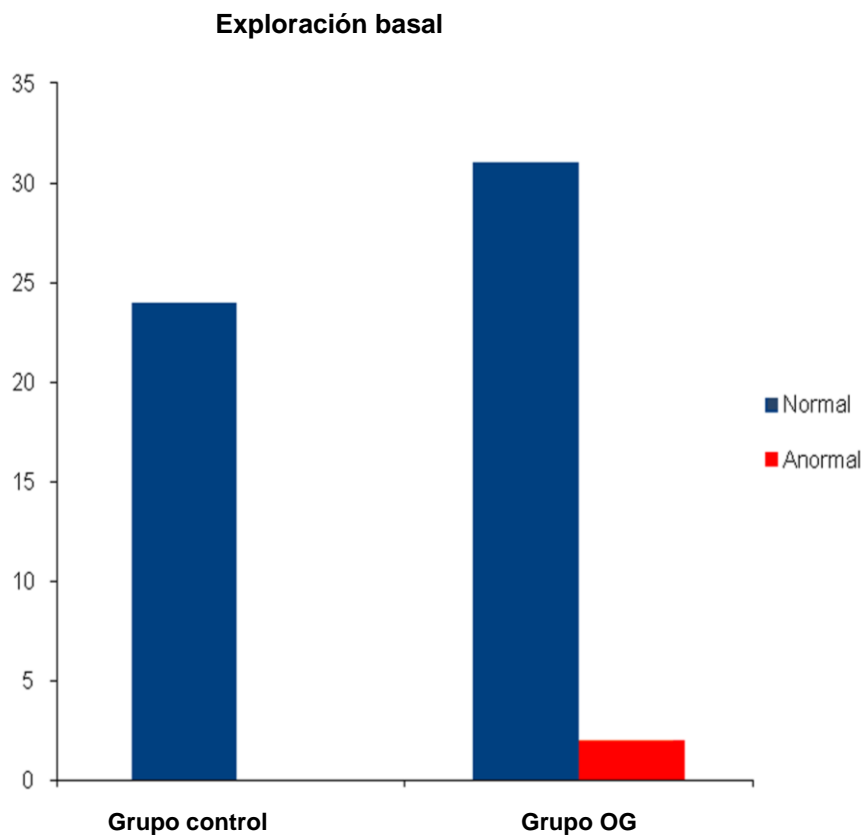
Diferencias entre amplitudes (análisis interocular) basal y 6 meses

		A 6 meses	
N = pacientes		Normal	Anormal
Basal	Normal	19 (63,33%)	7 (23,33%)
	Anormal	3 (10%)	1 (3,33%)



Evaluación de las amplitudes del PEVmf (análisis monocular)

En la exploración basal, 31 pacientes (93,93%) y 63 ojos (96,92%) del grupo OG presentaron un análisis monocular de las amplitudes normal y en 2 pacientes (6,07%) y 2 ojos (3,08%) el análisis de las amplitudes monoculares fue significativamente anormal (*Tabla 12*). Las diferencias entre los grupos control y OG no fueron estadísticamente significativas ($p > 0,05$) (Prueba estadística exacta de Fisher).

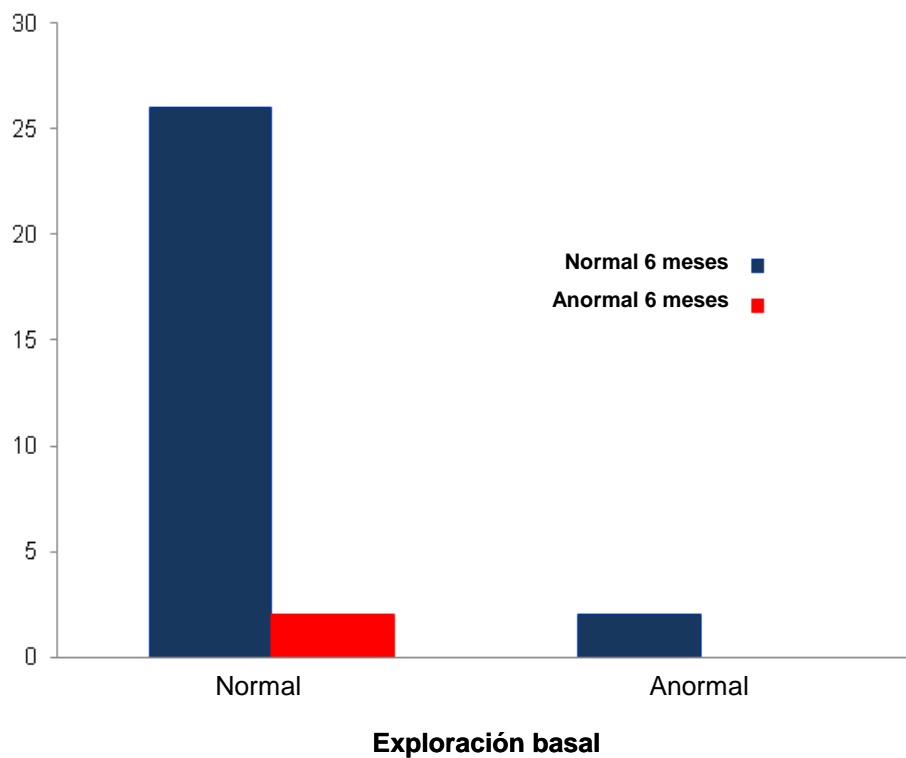


A los 6 meses, 28 pacientes (93,33%) y 56 ojos (94,91%) mostraron un análisis monocular de amplitudes normal y en 2 pacientes (6,67%) y 3 ojos (5,09%) las amplitudes monoculares estaban reducidas de forma significativa (*Tabla 12*). No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre la exploración basal y a 6 meses ($p > 0,05$) (Prueba de McNemar).

A continuación mostramos la variabilidad del análisis monocular de amplitudes en el grupo OG, entre la exploración basal y a 6 meses.

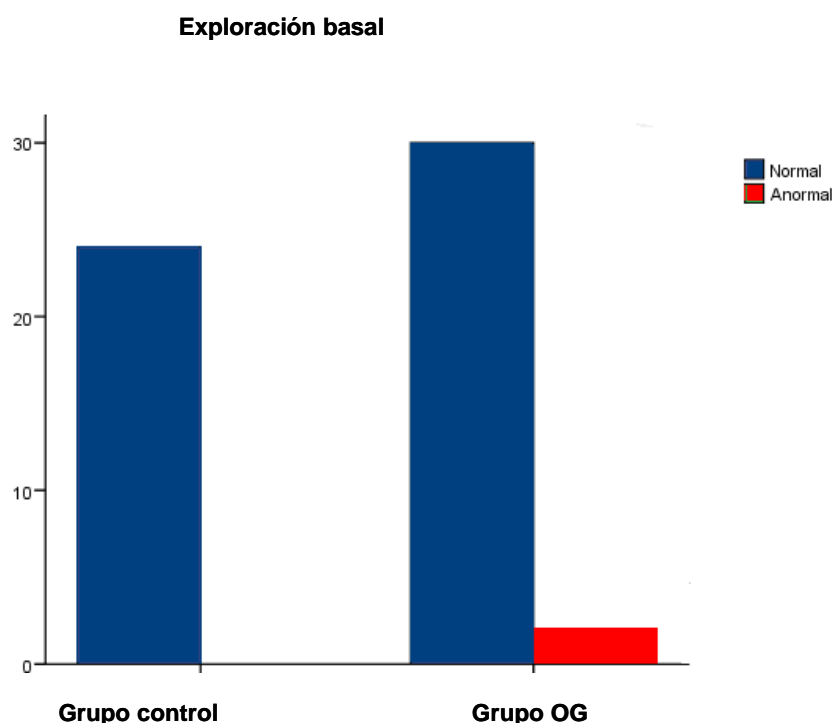
Diferencias entre amplitudes (análisis monocular) basal y 6 meses

		A 6 meses	
N = pacientes		Normal	Anormal
Basal	Normal	26 (86,66%)	2 (6,66%)
	Anormal	2 (6,66%)	0 (0%)



Evaluación de las amplitudes del PEVmf (análisis interocular y monocular)

En la exploración basal, 26 pacientes (78,78%) y 56 ojos (86,16%) del grupo OG, presentaron un análisis combinado interocular y monocular de las amplitudes normal y en 7 pacientes (21,22%) y 9 ojos (13,84%) las amplitudes interoculares y monoculares eran significativamente anormales (*Tabla 12*). Las diferencias entre los grupos control y OG no fueron estadísticamente significativas ($p > 0.05$) (Prueba estadística exacta de Fisher).

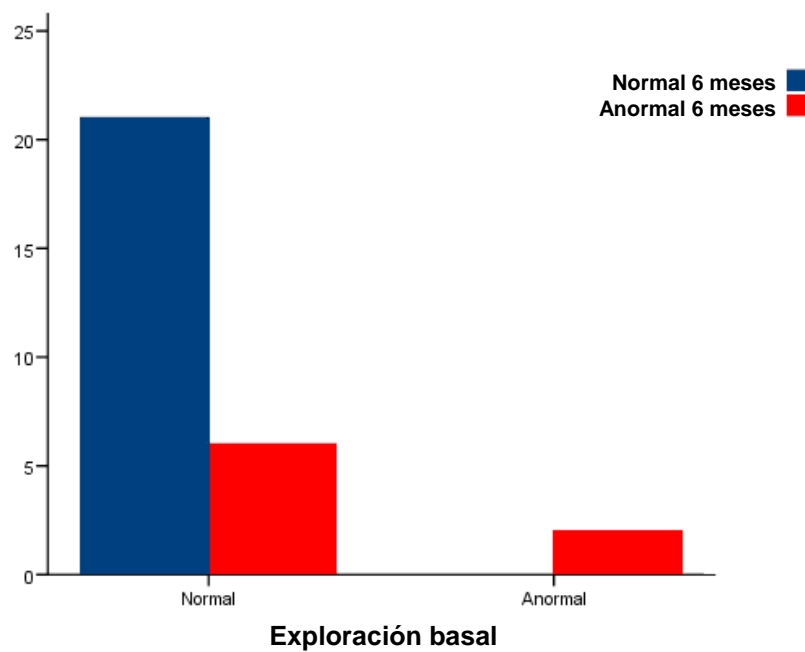


A los 6 meses, 22 pacientes (73,33%) y 49 ojos (83,05%) mostraron un análisis interocular y monocular de amplitudes normal y 8 pacientes (26,67%) y 10 ojos (16,9%) un análisis anormal (*Tabla 12*). Asimismo, se observaron diferencias estadísticamente significativas entre la exploración basal y a 6 meses ($p < 0,05$) (Prueba de McNemar).

A continuación mostramos la variabilidad del análisis interocular y monocular de amplitudes en el grupo OG, entre la exploración basal y a 6 meses.

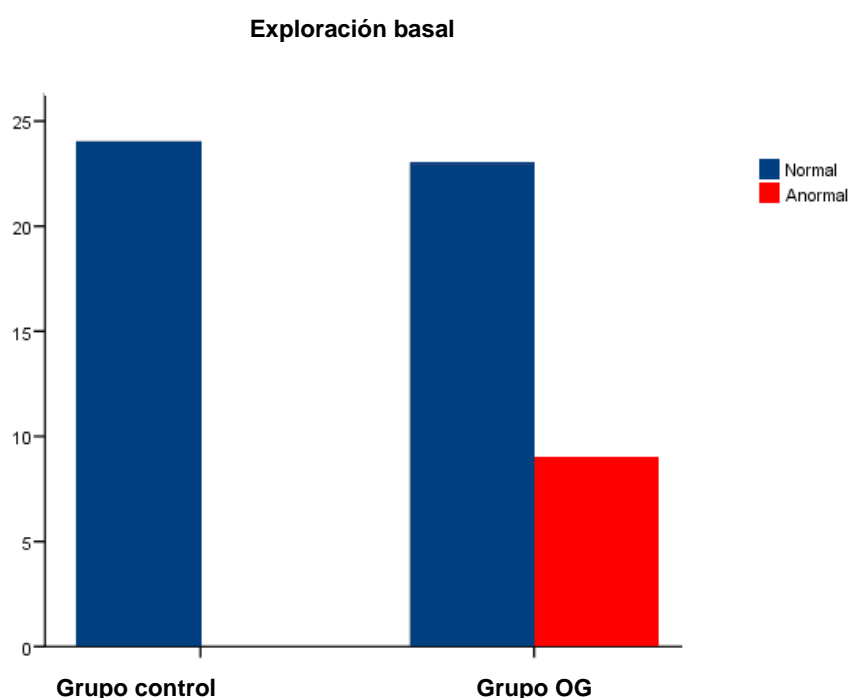
Diferencias entre amplitudes (análisis interocular y monocular) basal y 6 meses

		A 6 meses	
		Normal	Anormal
Basal	N = pacientes		
	Normal	22 (73,33%)	6 (20%)
	Anormal	0 (0%)	2 (6,66%)



Evaluación de las latencias del PEVmf (análisis interocular)

En la exploración basal, 24 pacientes (72,72%) y 56 ojos (86,15%) del grupo OG presentaron un análisis interocular de las latencias normal y en 9 pacientes (27,28%) y 9 ojos (13,85%) las latencias interoculares estaban significativamente alargadas (*Tabla 12*). Las diferencias entre los grupos de casos y controles fueron estadísticamente significativas ($p < 0.01$) (Prueba estadística exacta de Fisher).

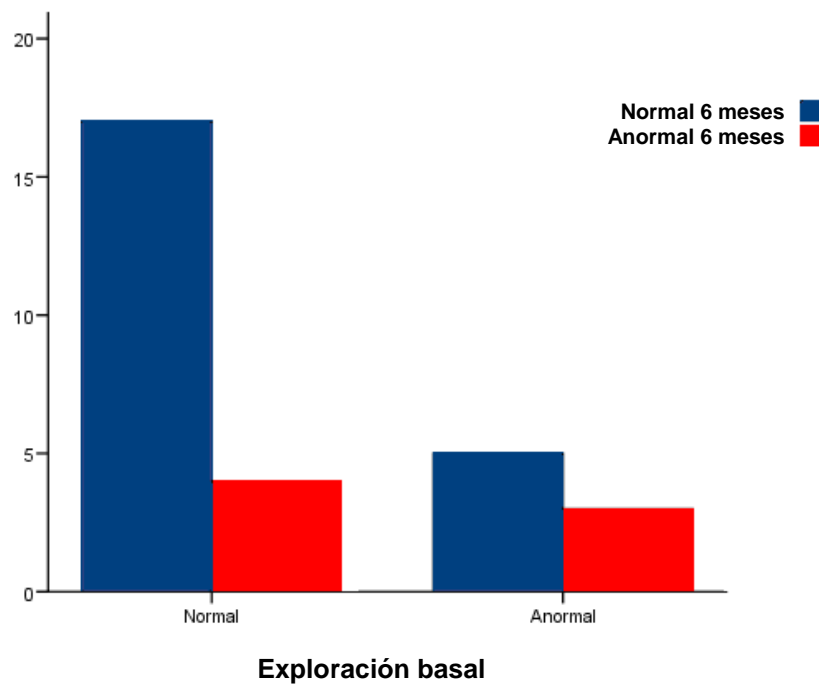


A los 6 meses, 23 pacientes (76,66%) y 52 ojos (88,13%) mostraron un análisis interocular de latencias normal y en 7 pacientes (23,34%) y 7 ojos (11,87%) las latencias interoculares estaban significativamente alargadas (*Tabla 12*). No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre la exploración basal y a 6 meses ($p > 0,05$) (Prueba de McNemar).

A continuación mostramos la variabilidad del análisis interocular de latencias en el grupo OG, entre la exploración basal y a 6 meses.

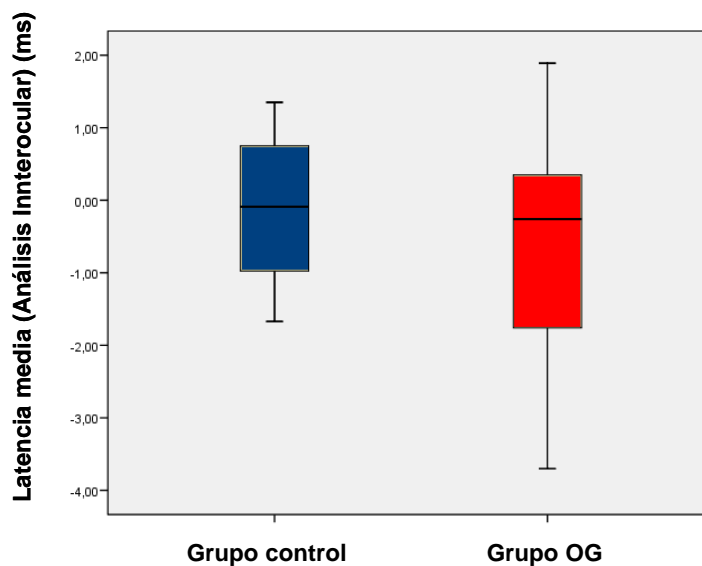
Diferencias entre latencias (análisis interocular) basal y 6 meses

		A 6 meses	
		Normal	Anormal
Basal	N = pacientes		
	Normal	18 (54,54%)	4 (13,13%)
	Anormal	5 (16,66%)	3 (10%)



Evaluación de la latencia media del PEVmf (análisis interocular)

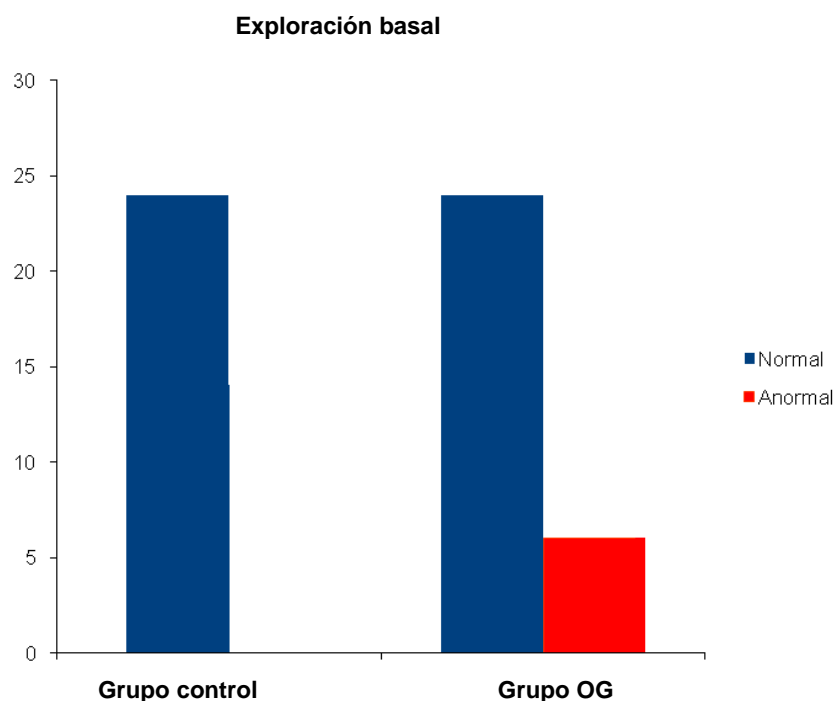
En la exploración basal, la media de los valores de las latencias de las señales del PEVmf (análisis interocular) en el grupo control fue de $-0,14 \pm 0,98$ ms (rango: de -1,67 a 1,35), con una mediana y amplitud intercuartil de -0,90 y -1,74 ms, respectivamente. La media de las latencias en el grupo OG fue de $-0,53 \pm 1,53$ (rango: de -3,7 a -1,89), con una mediana y amplitud intercuartil de -0,26 y 2,14 ms, respectivamente. La diferencia entre las latencias de ambos grupos fue de -0,38 ms, con un IC 95% de -1,06 – 0,29 ms y un valor de significación $p > 0,05$ (Prueba t de Student para grupos independientes).



A los 6 meses, la diferencia respecto a la media de las latencias basales de las señales del PEVmf (análisis interocular) fue de -0,22 ms con un IC 95% de -0,70 – 0,26 ms y un valor de significación $p > 0,05$ (Prueba t de Student para grupos relacionados).

Evaluación de las latencias del PEVmf (análisis monocular)

En la exploración basal, 25 pacientes (75,75%) y 52 ojos (80%) del grupo OG, presentaron un análisis monocular de las latencias normal, sin embargo, en 8 pacientes (24,25%) y 13 ojos (20%) las latencias monoculares estaban significativamente prolongadas (*Tabla 12*). Las diferencias entre el grupo control y OG fueron estadísticamente significativas ($p < 0.01$) (Prueba chi-cuadrado de Pearson).

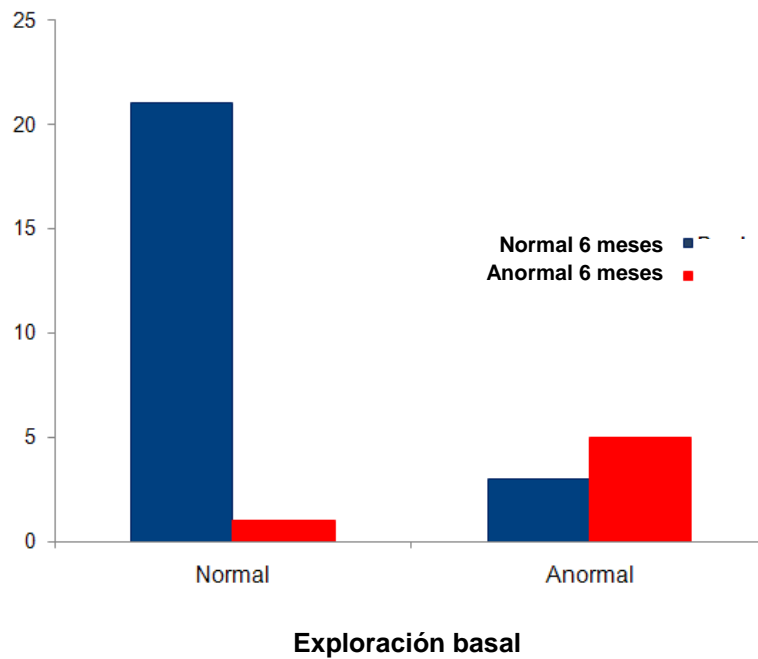


A los 6 meses, 24 pacientes (80%) y 50 ojos (84,74%) mostraron un análisis monocular de latencias normal y en 6 pacientes (20%) y 9 ojos (15,26%) las latencias monoculares estaban significativamente alargadas (*Tabla 12*). No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre la exploración basal y a 6 meses ($p > 0,05$) (Prueba de McNemar).

A continuación mostramos la variabilidad del análisis monocular de las latencias en el grupo OG, entre la exploración basal y a 6 meses.

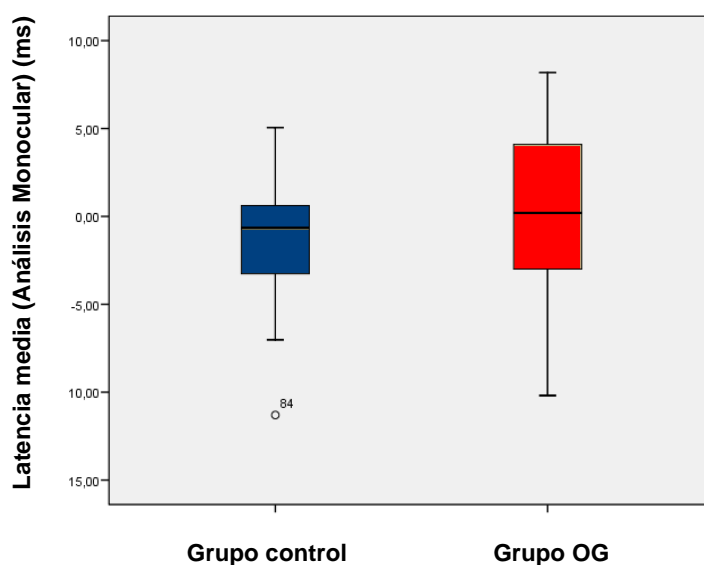
Diferencias entre latencias (análisis monocular) basal y 6 meses

		A 6 meses	
N = pacientes		Normal	Anormal
Basal	Normal	21 (70%)	1 (3,33%)
	Anormal	3 (10%)	5 (16,66%)



Evaluación de la latencia media PEVmf (análisis monocular)

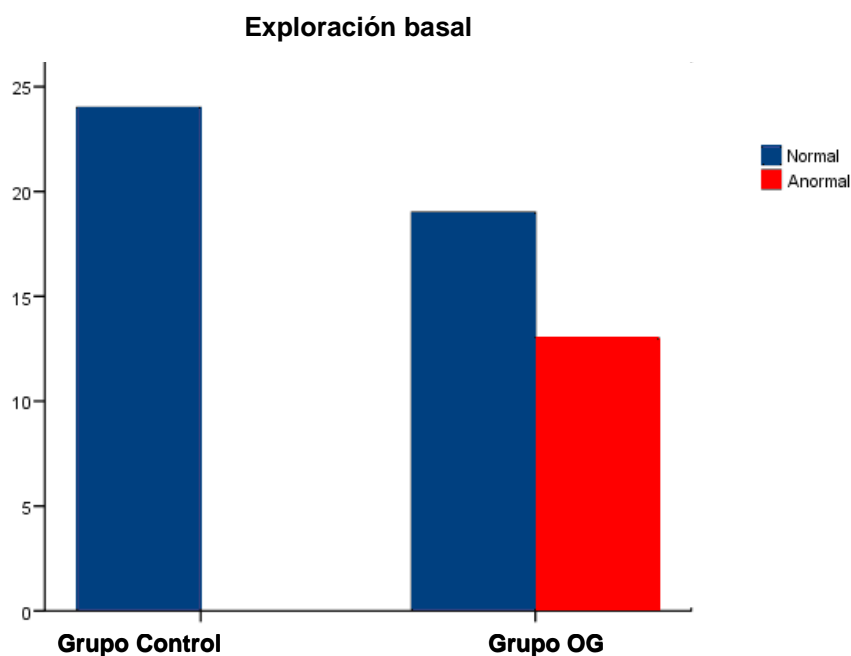
En la exploración basal, la media de los valores de las latencias de las señales del PEVmf (análisis monocular) en el grupo control fue de $-1,14 \pm 3,39$ ms (rango: de -11,3 a 5,05), con una mediana y amplitud intercuartil de -0,65 y 4,18 ms, respectivamente. En el grupo OG, la media de las latencias fue de $0,29 \pm 4,32$ (rango: de -10,19 a -8,18), con una mediana y amplitud intercuartil de -0,20 y 7,23 ms, respectivamente. La diferencia entre las latencias del grupo control y OG fue de 4,84 ms, con un IC 95% de -0,01 – 2,87 ms y un valor de significación $p < 0,05$ (Prueba t de Student para grupos independientes).



A 6 meses, la diferencia respecto a la media de las latencias basales de las señales del PEVmf (análisis monocular) fue de -0,80 ms, con un IC 95% de -1,52 – 0,08 ms y un valor de significación $p < 0,05$ (Prueba t de Student para grupos relacionados).

Evaluación de las latencias del PEVmf (análisis interocular y monocular)

En la exploración basal, 20 pacientes (60,6%) y 47 ojos (72,3%) del grupo OG presentaron un análisis interocular y monocular de las latencias del PEVmf normal y en 13 pacientes (39,4%) y 18 ojos (27,7%) el análisis fue anormal (*Tabla 12*). Las diferencias entre los grupos control y OG fueron estadísticamente significativas ($p < 0.05$) (Prueba estadística exacta de Fisher).

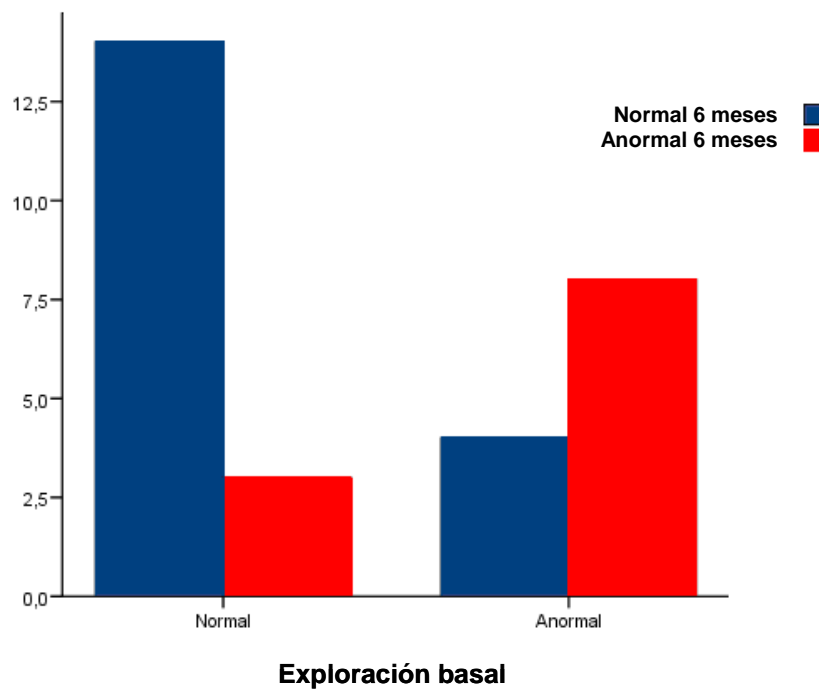


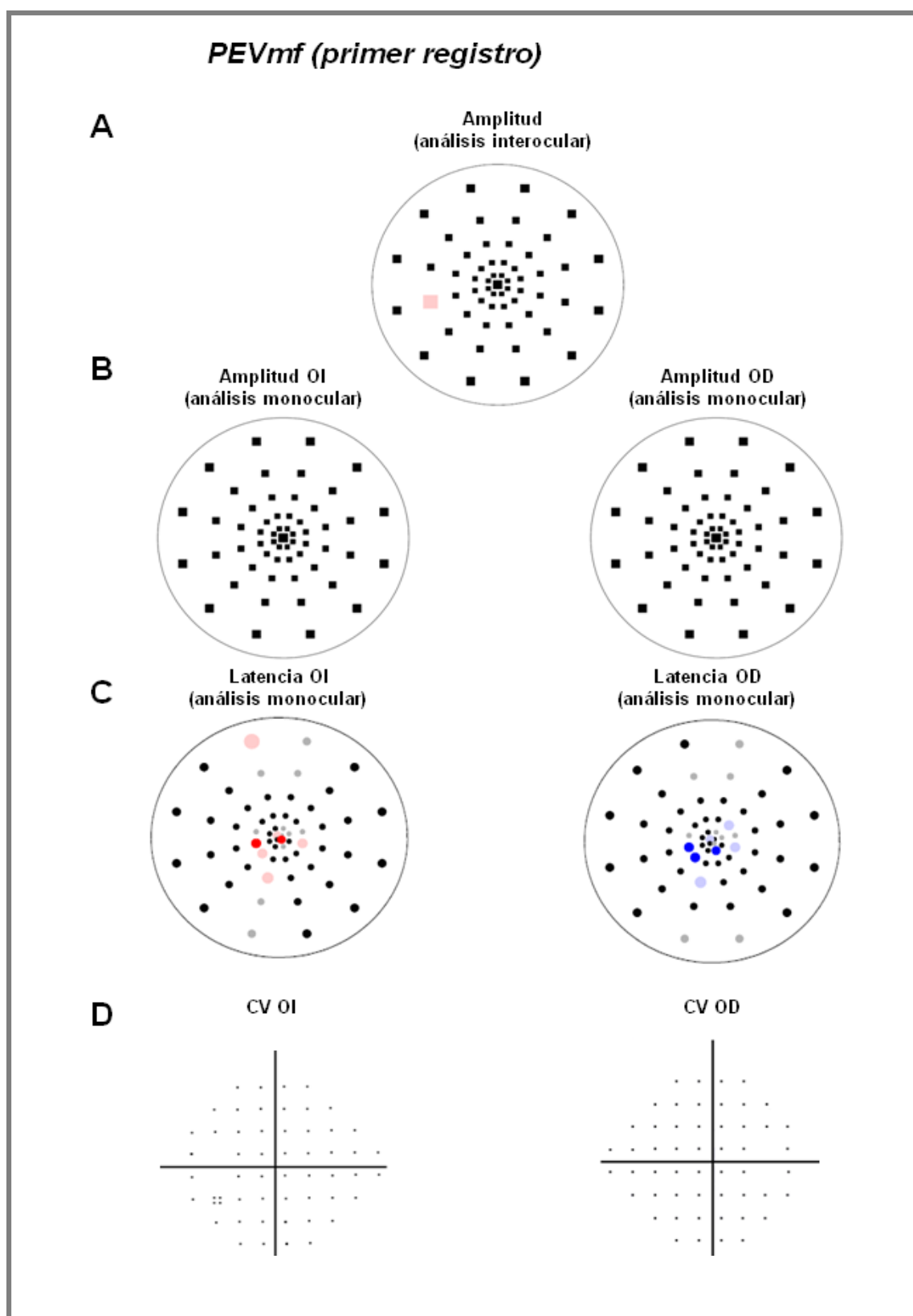
A los 6 meses, 19 pacientes (63,33%) y 44 ojos (74,6%) mostraron un análisis interocular y monocular de las latencias del PEVmf normal y 11 pacientes (36,67%) y 15 ojos (25,4%) un análisis anormal, 3 pacientes con afectación bilateral (*Tabla 12*). No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre la exploración basal y a 6 meses ($p > 0,05$) (Prueba de McNemar).

A continuación mostramos la variabilidad del análisis interocular y monocular de las latencias en el grupo OG, entre la exploración basal y a 6 meses.

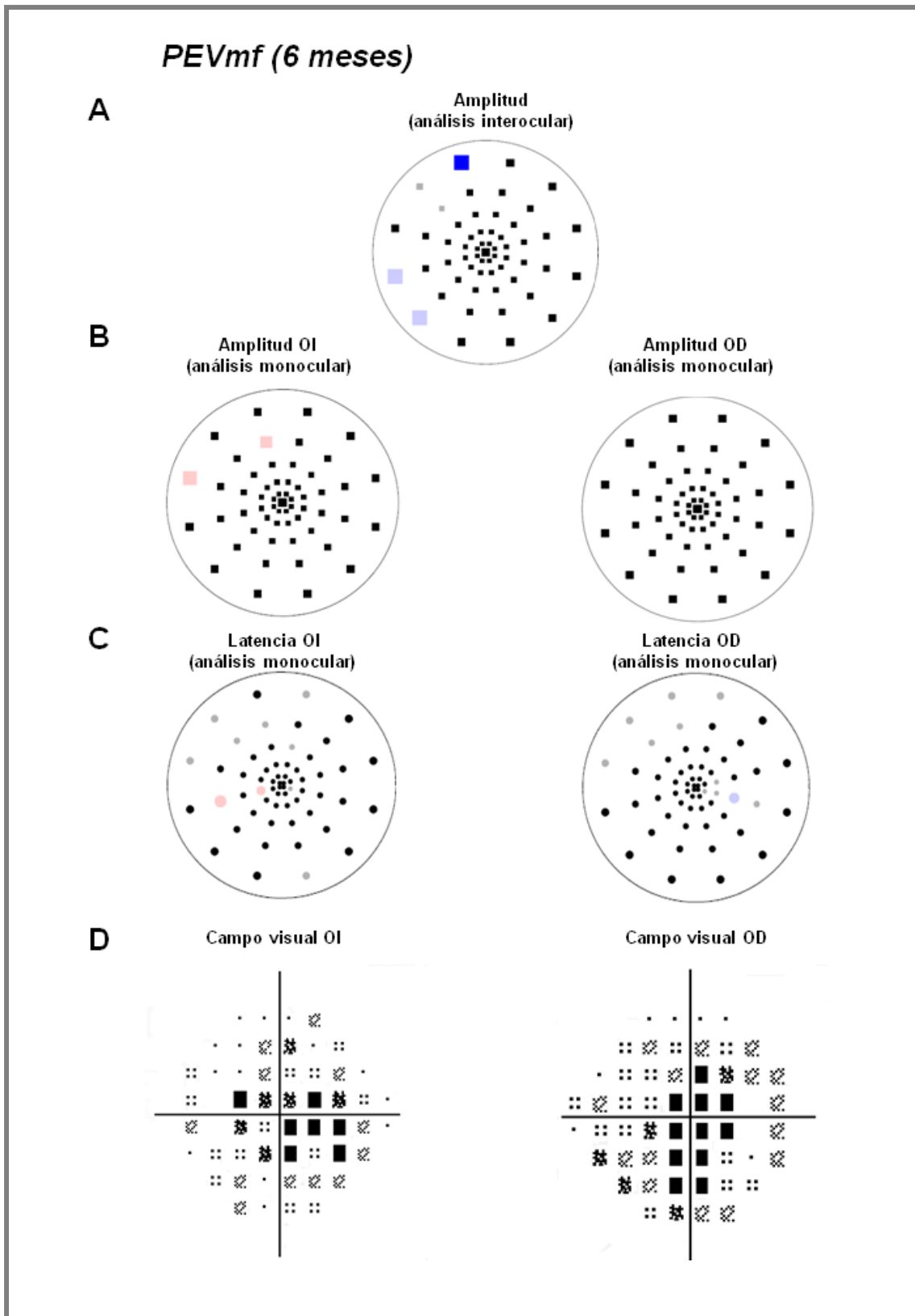
Diferencias entre latencias (análisis interocular y monocular) basal y 6 meses

		A 6 meses	
N = pacientes		Normal	Anormal
Basal	Normal	15 (50%)	3 (10%)
	Anormal	4 (13,33%)	8 (26,66%)

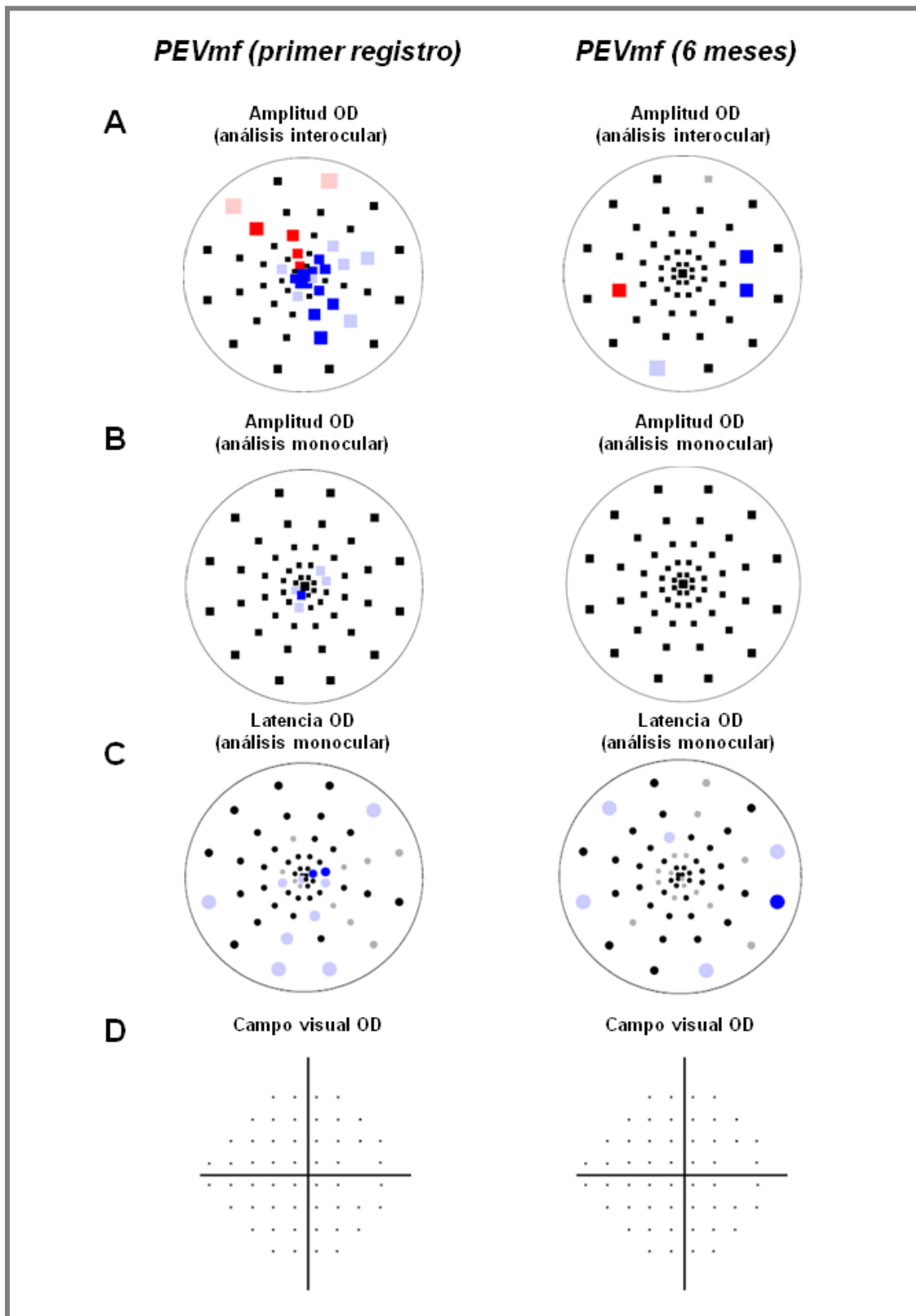




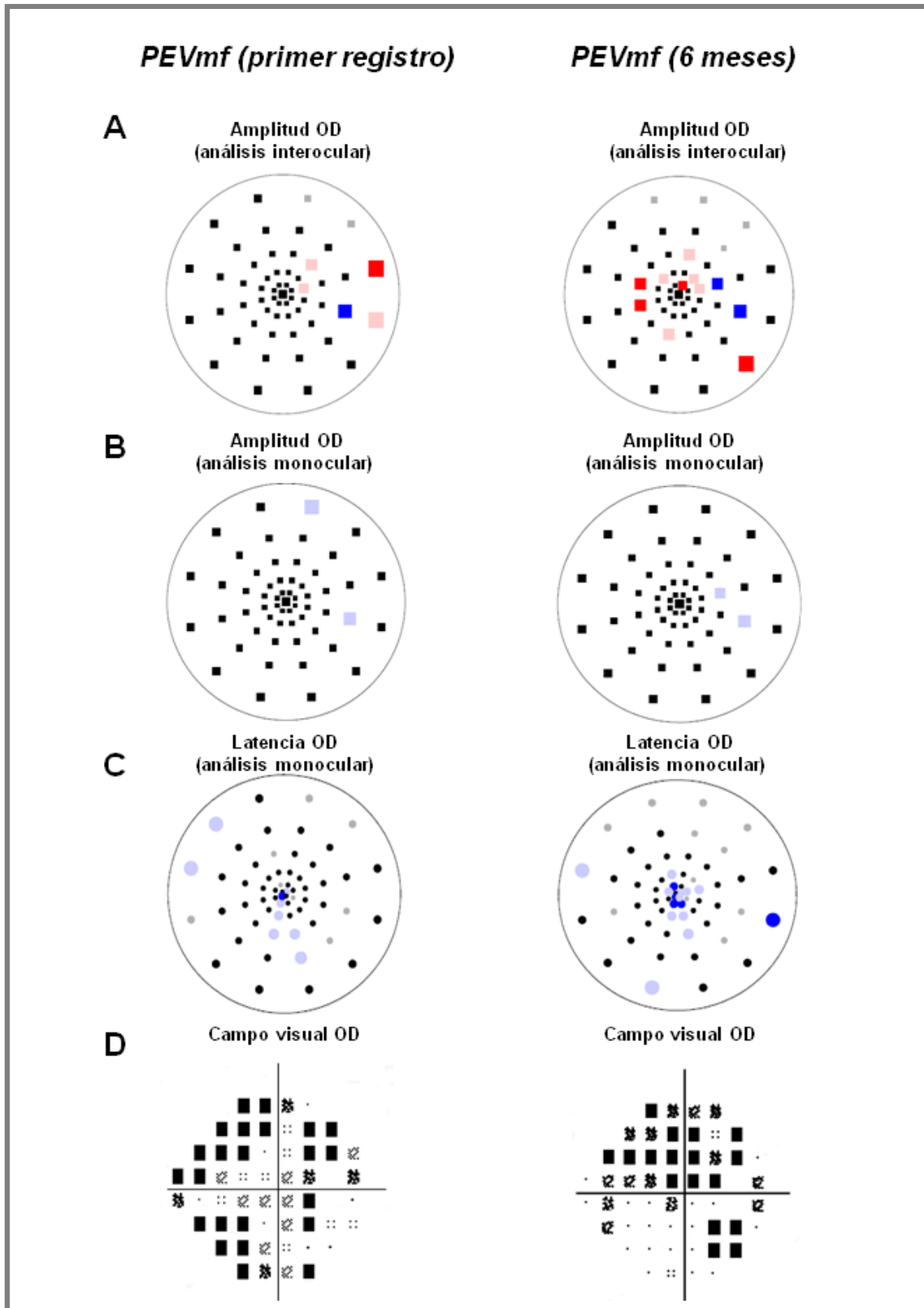
Caso #1. Ejemplo de un registro de PEVmf. **A)** Análisis interocular de amplitudes normal; **B)** Análisis monocular de amplitudes normal en ambos ojos; **C)** Análisis monocular de latencias mostrando defectos de conducción paracentrales en ambos ojos; **D)** Gráficas de probabilidad de la desviación total en la perimetría Humphrey (24-2) normales en ambos ojos.



Caso #2. Ejemplo de un registro de PEVmf. **A)** Análisis interocular de amplitudes normal; **B)** Análisis monocular de amplitudes normal en ambos ojos; **C)** Análisis monocular de latencias normal en ambos ojos; **D)** Gráficas de probabilidad de la desviación total en la perimetría Humphrey (24-2) anormales en ambos ojos.



Caso #3. Ejemplo de un registro de PEVmf basal y a 6 meses. **A)** Análisis interocular de amplitudes basal y a 6 meses anormal (OD, azul); **B)** Análisis monocular de amplitudes basal y a 6 meses en OD normal; **C)** Análisis monocular de latencias en OD mostrando defectos de conducción centrales en la primera exploración y normalización a los 6 meses; **D)** Gráficas de probabilidad de la desviación total en la perimetría Humphrey (24-2) normal OD.

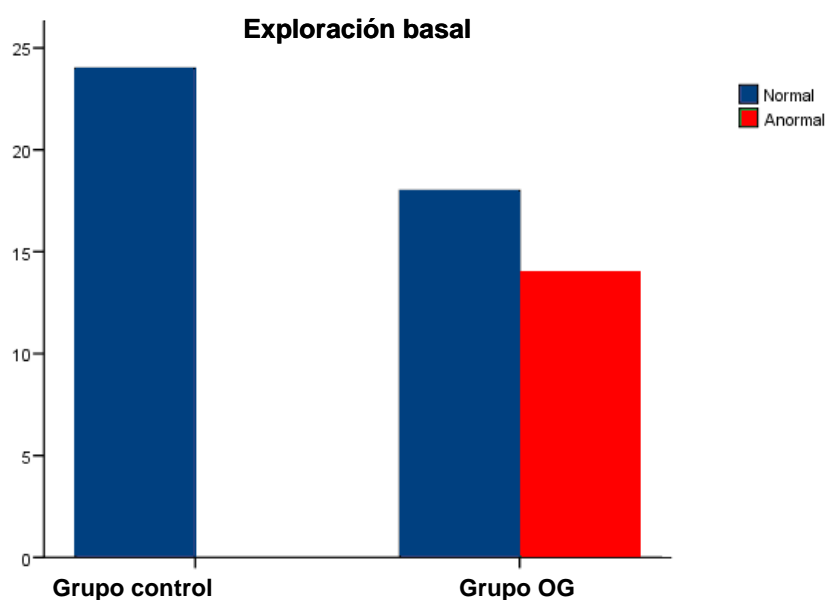


Caso #4. Ejemplo de un registro de PEVmf basal y a 6 meses. **A)** Análisis interocular de amplitudes basal normal (OD, azul) y anormal a 6 meses; **B)** Análisis monocular de amplitudes normal en OD; **C)** Análisis monocular de latencias mostrando defectos de conducción centrales en OD; **D)** Gráficas de probabilidad de la desviación total en la perimetría Humphrey (24-2) anormal OD.

Análisis combinado de amplitudes y latencias del PEVmf

En la exploración basal, 16 pacientes (48,48%) y 42 ojos (64,61%) del grupo OG presentaron un análisis combinado de amplitudes y latencias normal y 17 pacientes (51,52%) y 23 ojos (35,39%) un análisis anormal (*Tabla 12*).

Las diferencias entre casos y controles fueron estadísticamente muy significativas ($p < 0,0005$) (Prueba chi-cuadrado de Pearson).



A los 6 meses, 14 pacientes (46,66%) y 37 ojos (62,71%) mostraron un análisis combinado de amplitudes y latencias normal y en 16 pacientes (53,34%) y 22 ojos (37,29%) el análisis fue significativamente anormal, 4 pacientes con afectación bilateral (*Tabla 12*). No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre la exploración basal y a 6 meses ($p > 0,05$) (Prueba de McNemar).

A continuación mostramos la variabilidad del análisis combinado de amplitudes y latencias en el grupo OG, entre la exploración basal y a 6 meses.

Diferencias entre amplitudes y latencias basales y 6 meses

		A 6 meses	
N = pacientes		Normal	Anormal
Basal	Normal	12 (40%)	5 (16,66%)
	Anormal	2 (6,66%)	11 (36,66%)

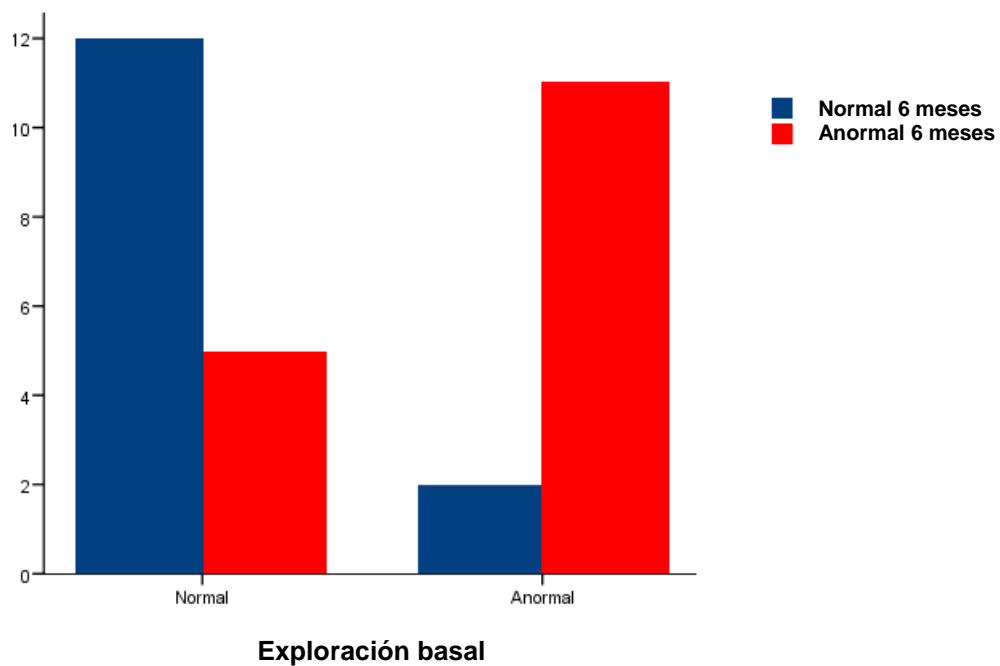


Tabla 12. Alteraciones de los análisis del PEVmf en los pacientes con OG

	Pacientes	Ojos
<i>Amplitudes (análisis interocular)</i>		
Basal	6 (18,18%)	8 (12,31%)
A 6 meses	8 (26,67%)	9 (15,26%)
<i>Amplitudes (análisis monocular)</i>		
Basal	2 (6,07%)	2 (3,08%)
A 6 meses	2 (6,67%)	3 (5,09%)
<i>Amplitudes (análisis interocular y monocular)</i>		
Basal	7 (21,22%)	9 (13,84%)
A 6 meses	8 (26,67%)	10 (16,95%)
<i>Latencias (análisis interocular)</i>		
Basal	9 (27,28%)	9 (13,85%)
A 6 meses	7 (23,34%)	7 (11,87%)
<i>Latencias (análisis monocular)</i>		
Basal	8 (24,25%)	13 (20%)
A 6 meses	6 (20%)	9 (15,26%)
<i>Latencias (análisis interocular y monocular)</i>		
Basal	13 (39,4%)	18 (27,7%)
A 6 meses	11 (36,67%)	15 (25,4%)
<i>Amplitudes y latencias (análisis combinado)</i>		
Basal	17 (51,52%)	23 (35,39%)
A 6 meses	16 (53,34%)	22 (37,29%)

Datos en porcentajes. Prueba de McNemar.

A continuación mostramos la relación del análisis interocular y monocular de las amplitudes (*Tabla 13*) y de las latencias (*Tabla 14*) del PEV mf con la perimetría Humphrey (desviación total) en el grupo OG. La comparación no fue estadísticamente significativa a nivel basal, ni a 6 meses (Prueba estadística exacta de Fisher).

Tabla 13. Relación a nivel basal entre las amplitudes del PEV mf (análisis interocular y monocular) y la perimetría Humphrey (desviación total)

		<i>Perimetría Humphrey</i>	
		Normal	Anormal
<i>Amplitud PEVmf</i>	Criterios cluster		
<i>Amplitud PEVmf</i>	Normal	45 (69%)	12 (18%)
	Anormal	7 (11%)	1 (2%)

Tabla 13. Relación a nivel basal entre las latencias del PEV mf (análisis interocular y monocular) y la perimetría Humphrey (desviación total)

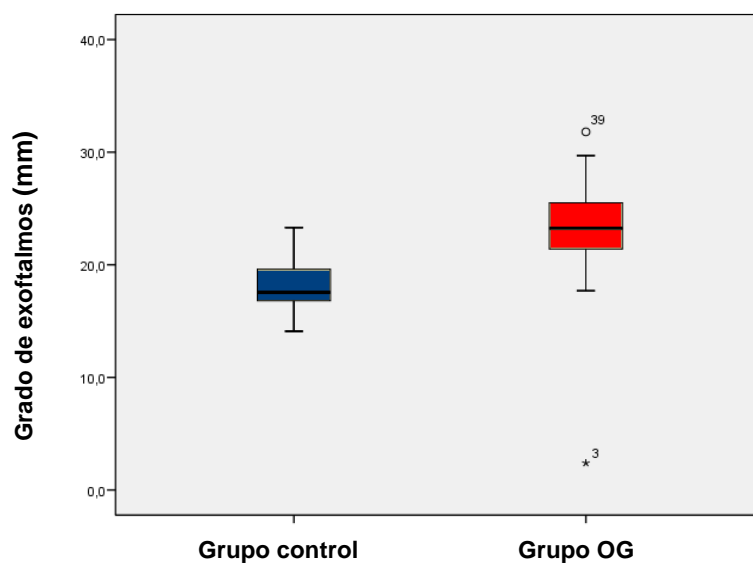
		<i>Perimetría Humphrey</i>	
		Normal	Anormal
<i>Latencias PEVmf</i>	Criterios cluster		
<i>Latencias PEVmf</i>	Normal	38 (59%)	8 (12%)
	Anormal	15 (23%)	4 (6%)

ESTUDIO DE RESONANCIA NUCLEAR MAGNÉTICA

El estudio de RNM estuvo integrado por 15 sujetos controles (grupo control) y por 28 pacientes con OG (grupo OG). Se calcularon las medidas del exoftalmos y se utilizaron 3 métodos para la evaluación de los tejidos orbitarios: 1) medida de las áreas de las secciones transversales de los MOEs, 2) medida de los volúmenes de los tejidos orbitarios, y 3) determinación de la intensidad de señal del MOE más inflamado.

Exoftalmos

El valor medio del grado de exoftalmos en el grupo control fue $18,18 \pm 2,26$ mm (rango: 14,1 a 23,3), con una mediana y amplitud intercuartil de 17,55 y 3,0 mm², respectivamente. En el grupo OG, el grado medio de exoftalmos fue $23,16 \pm 3,99$ mm (rango: 22,4 a 31,8), con una mediana y amplitud intercuartil de 23,25 y 4,2 mm², respectivamente. La diferencia entre medias fue de 5,04 mm, con un IC 95% de 3,47 – 6,60 mm y un valor de significación $p < 0,0005$ (Prueba t de Student para grupos independientes).



Medida de las áreas de las secciones transversales de los MOEs

- **Grupo muscular del elevador del parpado superior y recto superior**

El valor medio del área de la sección transversal del GRS en el grupo control fue $32,09 \pm 7,66 \text{ mm}^2$ (rango: de 17,6 a 50,1), con una mediana y amplitud intercuartil de 31,30 y $9,4 \text{ mm}^2$, respectivamente.

En el grupo OG, el valor medio del área de la sección transversal del GRS fue de $53,93 \pm 21,87 \text{ mm}^2$ (rango: de 21,0 a 173,2), con una mediana y amplitud intercuartil de 54,15 y $18,2 \text{ mm}^2$, respectivamente.

La diferencia entre medias fue de $21,83 \text{ mm}^2$, con un IC 95% de 13,61 – $30,05 \text{ mm}^2$ y un valor de significación $p < 0,0005$ (*Tabla 15* y Fig. 24) (Prueba U de Mann-Whitney).

- **Músculo recto inferior**

El valor medio del área de la sección transversal del RI en el grupo control fue de $35,47 \pm 6,92 \text{ mm}^2$ (rango: de 23,2 a 56,4), con una mediana y amplitud intercuartil de 35,75 y $7,8 \text{ mm}^2$, respectivamente.

En el grupo OG, el valor medio del área de la sección transversal del RI fue de $55,30 \pm 42,29 \text{ mm}^2$ (rango: de 22,3 a 26,5), con una mediana y amplitud intercuartil de 44,90 y $25,8 \text{ mm}^2$, respectivamente.

La diferencia entre medias fue de $19,83 \text{ mm}^2$, con un IC 95% de 4,32– $35,33 \text{ mm}^2$ y un valor de significación $p < 0,0005$ (*Tabla 15* y Fig. 24) (Prueba U de Mann-Whitney).

- **Músculo recto medio**

El valor medio del área de la sección transversal del RM en el grupo control fue de $28,52 \pm 6,67 \text{ mm}^2$ (rango: de 19,8 a 46,3), con una mediana y amplitud intercuartil de 27,05 y 6,0 mm^2 , respectivamente.

En el grupo OG, el valor medio del área de la sección transversal del RM fue de $42,56 \pm 15,56 \text{ mm}^2$ (rango: de 21,5 a 114,8), con una mediana y amplitud intercuartil de 34,65 y 13,2 mm^2 , respectivamente.

La diferencia entre medias fue de 14,04 mm^2 , con un IC 95% de 9,27 – 18,83 mm^2 y un valor de significación $p < 0,0005$ (*Tabla 15* y Fig. 24) (Prueba U de Mann-Whitney).

- **Músculo recto lateral**

El valor medio del área de la sección transversal del RL en el grupo control fue de $53,43 \pm 7,57 \text{ mm}^2$ (rango: de 41,2 a 76,7), con una mediana y amplitud intercuartil de 51,95 y 10,4 mm^2 , respectivamente.

En el grupo OG, el valor medio del área de la sección transversal del RL fue de $52,26 \pm 13,15 \text{ mm}^2$ (rango: de 26,7 a 94,0), con una mediana y amplitud intercuartil de 50,35 y 20,2 mm^2 , respectivamente.

La diferencia entre medias fue de -1,16 mm^2 , con un IC 95% de -5,6 – 3,28 mm^2 y un valor de significación $p > 0,05$ (*Tabla 15* y Fig. 24) (Prueba U de Mann-Whitney).

- **Músculo oblicuo superior**

El valor medio del área de la sección transversal del OS en el grupo control fue de $15,23 \pm 7,54 \text{ mm}^2$ (rango: de 4,5 a 37,2), con una mediana y amplitud intercuartil de 14,5 y 10,9 mm^2 , respectivamente.

En el grupo OG, el valor medio del área de la sección transversal del OS fue de $19,88 \pm 7,7 \text{ mm}^2$ (rango: de 3,2 a 61,0), con una mediana y amplitud intercuartil de 19,9 y $7,0 \text{ mm}^2$, respectivamente.

La diferencia entre medias fue de $4,65 \text{ mm}^2$, con un IC 95% de 1,19 – $8,10 \text{ mm}^2$ y un valor de significación $p < 0,01$ (Tabla 15 y Fig. 24) (Prueba U de Mann-Whitney).

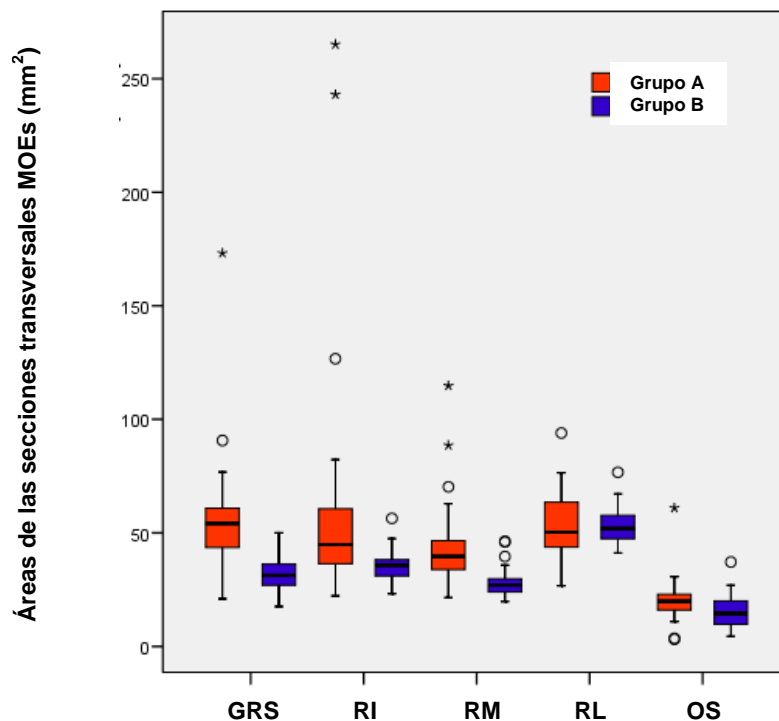


Figura 24. Áreas de las secciones transversales de los MOEs.

- **Área total de los MOEs**

El valor medio del área total de las secciones transversales de los MOEs en el grupo control fue de $164,75 \pm 21,67 \text{ mm}^2$ (rango: de 131,2 a 229,9), con una mediana y amplitud intercuartil de 165,15 y $26,2 \text{ mm}^2$, respectivamente.

En el grupo OG, el valor medio del área total de las secciones transversales de los MOEs fue de $223,95 \pm 77,01 \text{ mm}^2$ (rango: de 132,5 a 641,4), con una mediana y amplitud intercuartil de 210,80 y 54,1 mm^2 , respectivamente.

La diferencia entre medias fue de 59,19 mm^2 , con un IC 95% de 37,20 – 81,19 mm^2 y un valor de significación $p < 0,0005$ (*Tabla 15*) (Prueba U de Mann-Whitney).

Tabla 15. Áreas de las secciones transversales de los MOEs (mm^2)

	Grupo control	Grupo OG	Diferencia (95% CI)	p
GRS	$32,09 \pm 7,66$	$53,93 \pm 21,87$	21,83 (13,61 – 30,05)	0,0005
RI	$35,47 \pm 6,92$	$55,30 \pm 42,29$	19,83 (4,32 – 35,33)	0,0005
RM	$28,52 \pm 6,67$	$42,56 \pm 15,56$	14,04 (9,27 – 18,83)	0,0005
RL	$53,43 \pm 7,57$	$52,26 \pm 13,15$	-1,16 (-5,6 – 3,28)	0,605
OS	$15,23 \pm 7,54$	$19,88 \pm 7,7$	4,65 (1,19 – 8,10)	0,003
Área total	$164,75 \pm 21,67$	$223,95 \pm 77,01$	59,19 (37,20 – 81,19)	0,0005

Datos en medias \pm DE. p: Prueba U de Mann-Witney.

Medida de los volúmenes de los MOEs

Hemos evaluado en 8 pacientes la fiabilidad de las mediciones volumétricas del RM mediante el coeficiente de correlación intraclase (CCI). La variabilidad intraobservador estimada fue de 0,988 con un IC 95% de 0,966 a 0,996, $p < 0,005$.

- **Grupo muscular del elevador del párpado superior y recto superior**

El valor medio del volumen del GRS en el grupo control fue de $1.170 \pm 370 \text{ mm}^3$ (rango: de 540 a 2.230), con una mediana y amplitud intercuartil de 1.140 y 460 mm^3 , respectivamente. En el grupo OG, el valor medio de este volumen fue $1.560 \pm 640 \text{ mm}^3$ (rango: de 640 a 4.140), con una mediana y amplitud intercuartil de 1.470 y 660 mm^3 , respectivamente.

La diferencia entre medias fue de 390 mm^3 , con un IC 95% de 140 – 640 mm^3 y un valor de significación $p < 0,001$ (*Tabla 16* y Fig. 25) (Prueba U de Mann-Whitney).

- **Músculo recto inferior**

El valor medio del volumen del RI en el grupo control fue de $850 \pm 176 \text{ mm}^3$ (rango: de 560 a 1.300), con una mediana y amplitud intercuartil de 840 y 232 mm^3 , respectivamente. En el grupo OG, el valor medio de este volumen fue de $1.160 \pm 790 \text{ mm}^3$ (rango: de 410 a 5.100), con una mediana y amplitud intercuartil de 950 y 420 mm^3 , respectivamente.

La diferencia entre medias fue de 309 mm^3 , con un IC 95% de 80 – 530 mm^3 y un valor de significación $p < 0,05$ (*Tabla 16* y Fig. 25) (Prueba U de Mann-Whitney).

- **Músculo recto medio**

El valor medio del volumen del RM en el grupo control fue de 810 ± 150 mm³ (rango: de 550 a 1.170), con una mediana y amplitud intercuartil de 780 y 210 mm³, respectivamente. En el grupo OG, el valor medio de este volumen fue de 1.190 ± 730 mm³ (rango: de 580 a 4.200), con una mediana y amplitud intercuartil de 1.025 y 390 mm³, respectivamente.

La diferencia entre medias fue de 390 mm³, con un IC 95% de 180 – 590 mm³ y un valor de significación $p < 0,0005$ (*Tabla 16* y Fig. 25) (Prueba U de Mann-Whitney).

- **Músculo recto lateral**

El valor medio del volumen del RL en el grupo control fue de 930 ± 250 mm³ (rango: de 467 a 1.442), con una mediana y amplitud intercuartil de 899 y 362 mm³, respectivamente. En el grupo OG, el valor medio de este volumen fue de 1.200 ± 540 mm³ (rango: de 430 a 3.381), con una mediana y amplitud intercuartil de 1.123 y 502 mm³, respectivamente.

La diferencia entre medias fue de 260 mm³, con un IC 95% de 60 – 470 mm³ y un valor de significación $p < 0,05$ (*Tabla 16* y Fig. 25) (Prueba U de Mann-Whitney).

- **Músculo oblicuo superior**

El valor medio del volumen del OS en el grupo control fue de 470 ± 100 mm³ (rango: de 312 a 767), con una mediana y amplitud intercuartil de 468 y 125 mm³, respectivamente. En el grupo OG, el valor medio de este volumen fue de 380 ± 160 mm³ (rango: de 198 a 1.287), con una mediana y amplitud intercuartil de 360 y 150 mm³, respectivamente. La diferencia entre medias fue de 90 mm³, con un IC 95% de 20 – 160 mm³ y un valor de significación $p < 0,0005$ (*Tabla 16* y Fig. 25) (Prueba U de Mann-Whitney).

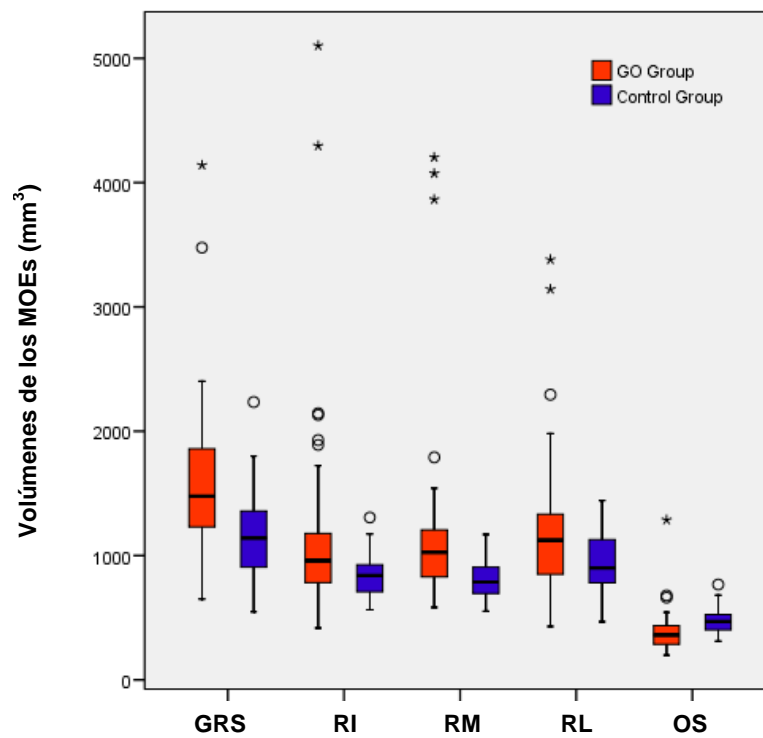


Figura 25. Volúmenes de los MOEs.

Tabla 16. Volúmenes de los MOEs (mm³)

	Grupo control	Grupo OG	Diferencia (95% CI)	p
GRS	1.170 ± 370	1.560 ± 640	390 (140 – 640)	0,001
RI	850 ± 176	1.160 ± 790	309 (80 – 530)	0,02
RM	810 ± 150	1.190 ± 730	390 (180 – 590)	0,0005
RL	930 ± 250	1.200 ± 540	260 (60 – 470)	0,012
OS	470 ± 100	380 ± 160	90 (20 – 160)	0,0005

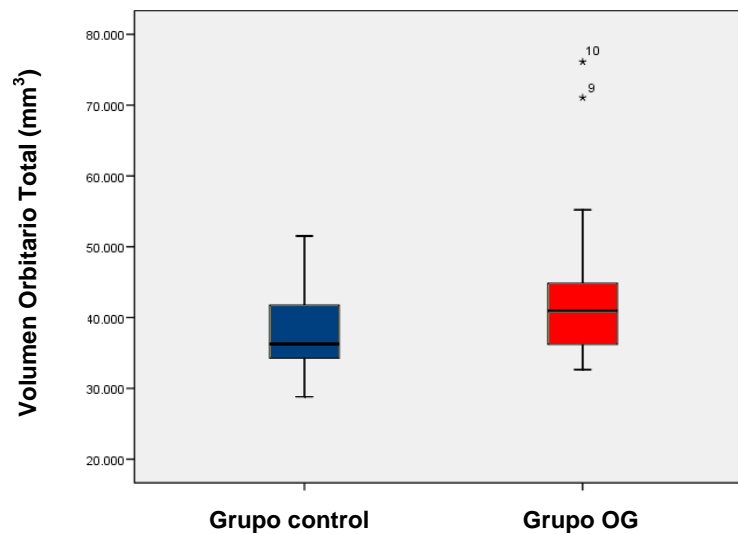
Datos en medias ± DE. p: Prueba U de Mann-Witney.

Medidas volumétricas de los tejidos orbitarios

- **Volumen Orbitario Total**

El valor medio del VOT en el grupo control fue de $37.860 \pm 5.500 \text{ mm}^3$ (rango: de 1.880 a 11.420), con una mediana y amplitud intercuartil de 8.870 y 1.880 mm^3 , respectivamente. En el grupo OG, el valor medio de este volumen fue de $42.320 \pm 8.430 \text{ mm}^3$ (rango: de 430 a 12.180), con una mediana y amplitud intercuartil de 8.390 y 2.050 mm^3 , respectivamente.

La diferencia entre medias fue de 4.460 mm^3 , con un IC 95% de $1.070 - 7.860 \text{ mm}^3$ y un valor de significación $p < 0,01$ (*Tabla 17*) (Prueba U de Mann-Whitney).

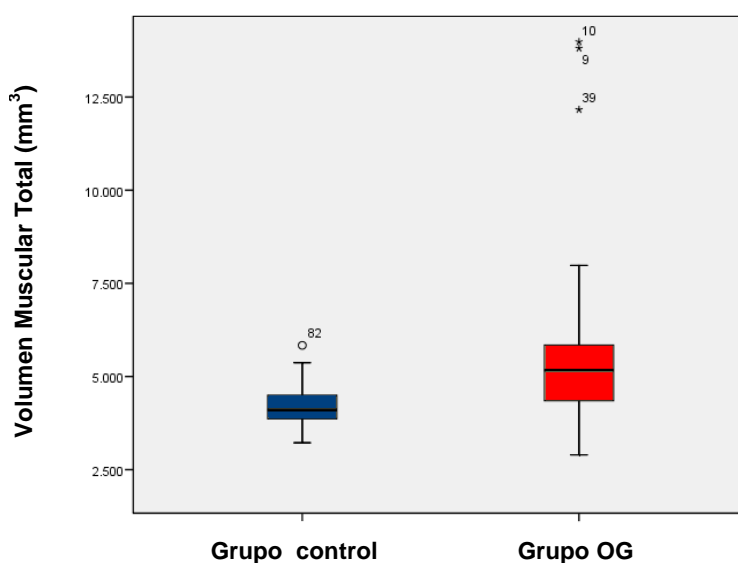


- **Volumen Muscular Total**

El valor medio del VMT en el grupo control fue de $4.240 \pm 620 \text{ mm}^3$ (rango: de 3.220 a 5.830), con una mediana y amplitud intercuartil de 4.100 y 650 mm^3 , respectivamente. En el grupo OG, el valor medio de este volumen fue

$5.500 \pm 2.150 \text{ mm}^3$ (rango: de 2.890 a 13.980), con una mediana y amplitud intercuartil de 5.160 y 1.520 mm^3 , respectivamente.

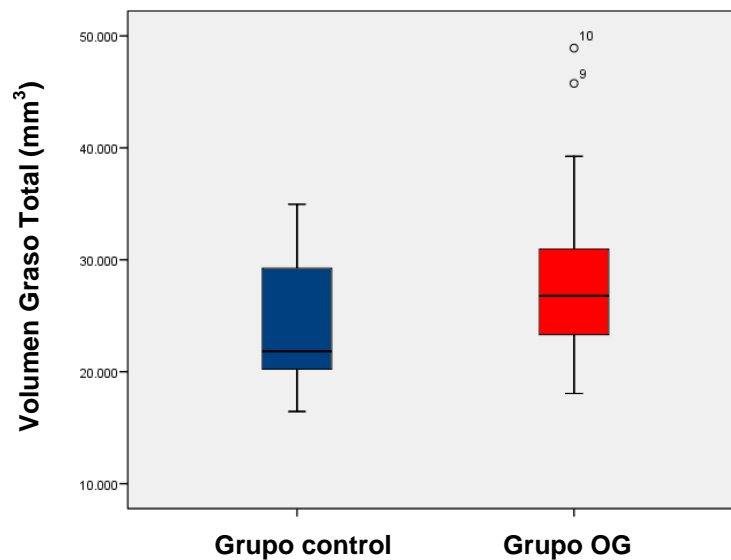
La diferencia entre medias fue de 1.260 mm^3 , con un IC 95% de 650 – 1.880 mm^3 y un valor de significación $p < 0,0005$ (*Tabla 17*) (Prueba U de Mann-Whitney).



- **Volumen Graso Total**

El valor medio del VGT en el grupo control fue de $24.040 \pm 5.040 \text{ mm}^3$ (rango: de 16.440 a 34.960), con una mediana y amplitud intercuartil de 21.810 y 9.060 mm^3 , respectivamente. En el grupo OG, el valor medio de este volumen fue de $27.620 \pm 6.540 \text{ mm}^3$ (rango: de 18.050 a 48.906), con una mediana y amplitud intercuartil de 26.790 y 7.910 mm^3 , respectivamente.

La diferencia entre medias fue de 3.580 mm^3 , con un IC 95% de $840 - 6.320 \text{ mm}^3$ y un valor de significación $p < 0,05$ (*Tabla 17*) (Prueba U de Mann-Whitney).



- **Volumen Muscular y Graso**

El valor medio del VMG en el grupo control fue de $28.280 \pm 5.260 \text{ mm}^3$ (rango: de 19.910 a 40.210), con una mediana y amplitud intercuartil de 26.450 y 9.000 mm^3 , respectivamente. En el grupo OG, el valor medio de este volumen fue de $33.180 \pm 8.050 \text{ mm}^3$ (rango: de 23.770 a 62.880), con una mediana y amplitud intercuartil de 32.220 y 8.920 mm^3 , respectivamente.

La diferencia entre medias fue de 4.890 mm^3 , con un IC 95% de $1.640 - 8.150 \text{ mm}^3$ y un valor de significación $p < 0,01$ (*Tabla 17*) (Prueba U de Mann-Whitney).

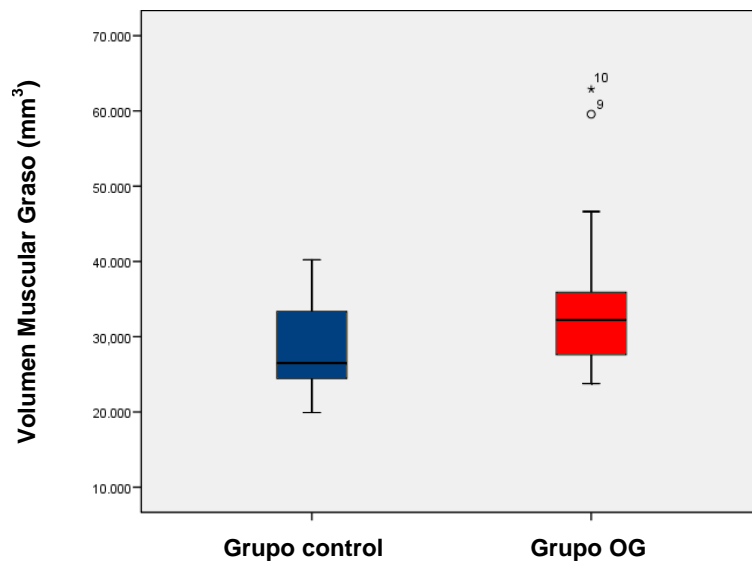


Tabla 17. Medidas volumétricas de los tejidos orbitarios

	Grupo control	Grupo OG	Diferencia (95% CI)	p
VOT (mm³)	37.860 ± 5.500	42.320 ± 8.430	4.460 (1.070 – 7.860)	0,006
VMT (mm³)	4.240 ± 620	5.500 ± 2.150	1.260 (650 – 1.880)	0,0001
VGT (mm³)	24.040 ± 5.040	27.620 ± 6.540	3.580 (840 – 6.320)	0,012
VMG (mm³)	28.280 ± 5.260	33.180 ± 8.050	4.890 (1.640 – 8.150)	0,002

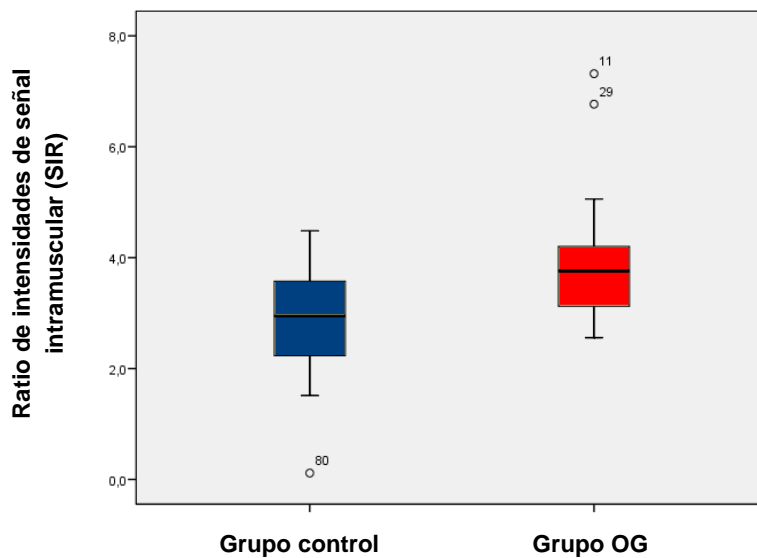
Datos en medias ± DE. p: Prueba U de Mann-Witney.

Intensidad de señal intramuscular

- ***Ratio de intensidad de señal (SIR)***

El valor medio del SIR en el grupo control fue de $2,89 \pm 0,97$ (rango: de 0,1 a 4,5), con una mediana y amplitud intercuartil de 2,94 y 1,4, respectivamente. En el grupo OG, el valor medio de SIR fue de $3,80 \pm 0,94$ (rango: de 2,6 a 7,3), con una mediana y amplitud intercuartil de 3,75 y 1,1, respectivamente.

La diferencia entre medias fue de 0,90, con un IC 95% de 0,47 – 1,34 y un valor de significación $p < 0,0005$ (Prueba t de Student para grupos independientes).

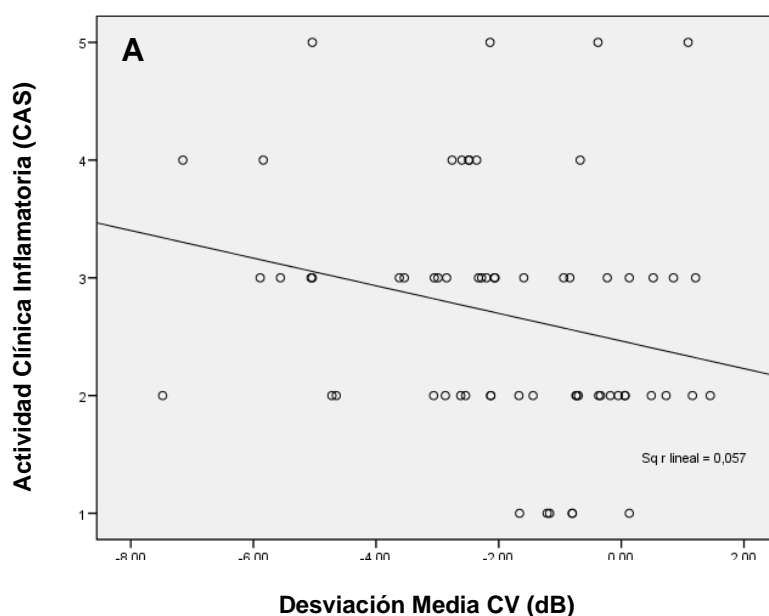


ESTUDIO DE LAS COMPARACIONES ENTRE VARIABLES (CLÍNICA, PERIMETRÍA HUMPHREY, OCT, PEV_{mf} y RNM)

Establecimos comparaciones entre los parámetros obtenidos de la evaluación clínica, de la exploración del CV, del examen de OCT y de los registros del PEV_{mf} en el grupo OG.

Correlaciones entre clínica, perimetría Humphrey y examen OCT

En la *Tabla 18* se exponen las correlaciones entre las variables del análisis del CV y la MAVC, PIO en ppm y CAS. En la exploración basal, la DM del CV mostró una correlación negativa estadísticamente significativa con CAS (r Spearman = -0.286, $p < 0.05$) (Fig. 26A), pero no con la MAVC y PIO en ppm. Sin embargo, la DSM del CV no mostró correlación estadísticamente significativa con la MAVC, PIO en ppm y CAS (Fig. 26B). A 6 meses, ninguna variable del análisis del CV se correlacionó significativamente con la MAVC, PIO en ppm y CAS.



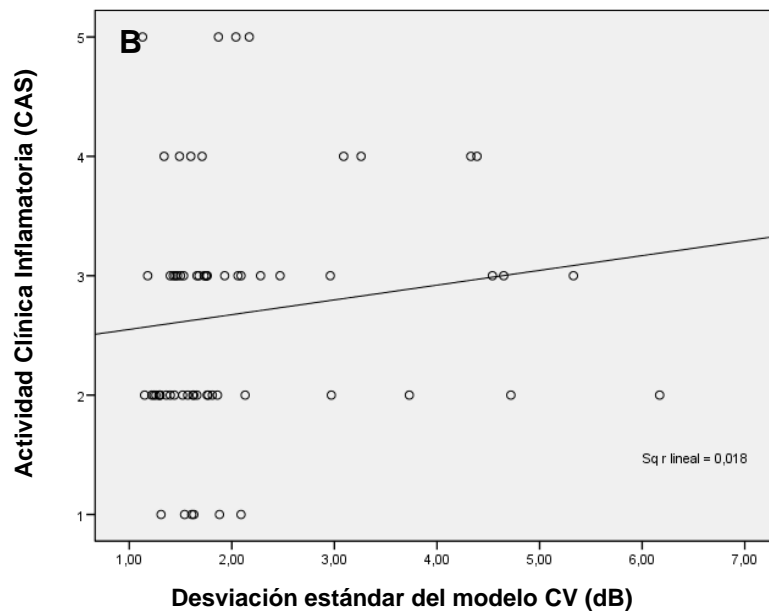
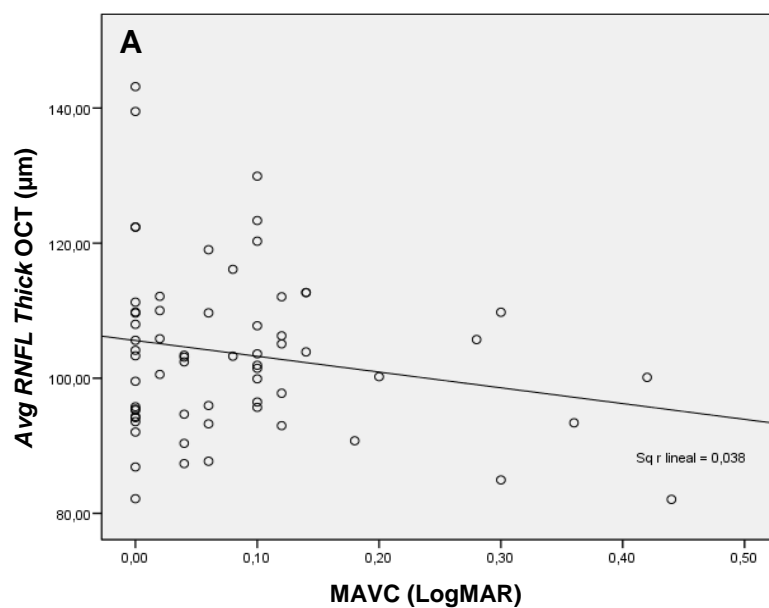


Figura 26. Exploración basal. **A)** Correlaciones entre CAS y DM CV (r Spearman = -0,286, $p < 0.05$); **B)** Correlaciones entre CAS y DSM CV (r Spearman = 0,216, $p > 0.05$).

En la exploración basal, el espesor medio de la CFNR del examen OCT no mostró correlación estadísticamente significativa con la MAVC (Fig. 27A), PIO en ppm (Fig. 27B), y CAS (Fig. 27C) (*Tabla 18*).



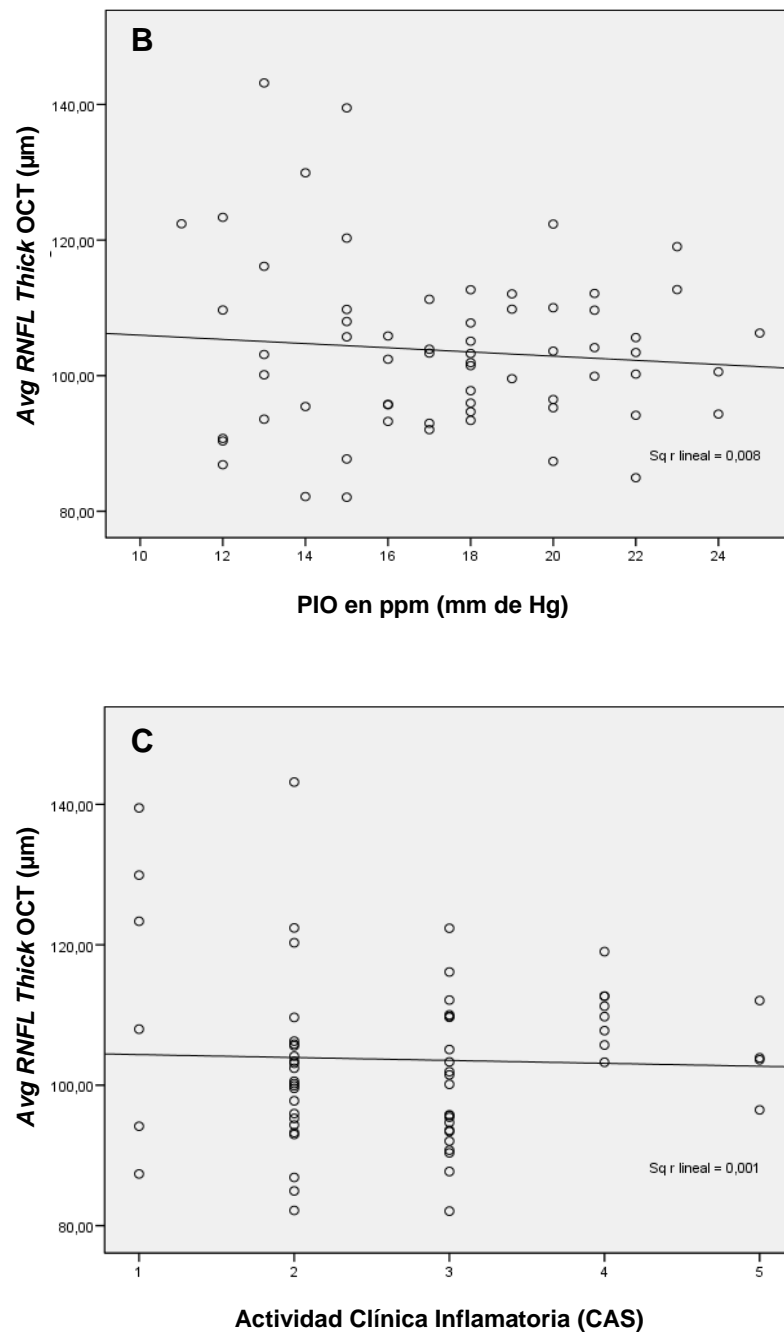


Figura 27. Correlaciones entre Avg RNFL Thick (OCT) y **A)** MAVC ($r = -0,045$, $p > 0,05$); **B)** PIO ($r_{\text{Spearman}} = 0,119$, $p > 0,05$); **C)** CAS ($r_{\text{Spearman}} = 0,1$, $p > 0,05$).

Tabla 18. Correlaciones entre evaluación clínica, perimetría Humphrey y examen OCT

	MAVC (LogMAR)	PIO ppm (mm Hg)	CAS
<i>Basal</i>			
DM CV (dB)	($r = -0,118$) 0,149	($*r = 0,130$) 0,307	($r = -0,286$) 0,022
DSM CV (dB)	($r = 0,346$) 0,099	($r = 0,181$) 0,153	($r = 0,216$) 0,087
Avg RNFL Thick OCT(μm)	($r = -0,045$) 0,735	($r = 0,119$) 0,370	($r = 0,1$) 0,454
<i>A los 6 meses</i>			
DM CV (dB)	($r = -0,183$) 0,165	($r = -0,038$) 0,774	($r = 0,011$) 0,937
DSM CV (dB)	($r = 0,042$) 0,591	($r = -0,054$) 0,684	($r = 0,002$) 0,991

r: coeficiente de correlación de Spearman; $*r$: coeficiente de correlación de Pearson

Comparaciones entre clínica y análisis PEVmf

En la *Tabla 19* se exponen las comparaciones entre las principales variables del análisis PEVmf y la MAVC, CAS, PIO en ppm y en supraducción.

El análisis interocular y monocular de amplitudes del PEVmf se asoció significativamente con la MAVC en la exploración basal ($p < 0,05$) (Fig. 28A), pero no mostró asociación significativa con la MAVC a los 6 meses (Fig. 28B). (Prueba U de Mann-Whitney). Esta asociación significativa de las amplitudes interoculares y monoculares con la MAVC, en la exploración basal, podría deberse a que 3 pacientes y 5 ojos presentaron una MAVC disminuida; uno de ellos con MAVC de 0,42 mejoró tras capsulotomía YAG (0,3); otro paciente con MAVC de 0,36 y 0,44 presentó diplopía constante y cataratas, abandonó el estudio a los 6 meses; y el otro pacientes con una MAVC de 0,26 y 0,33 mostró una MAVC normal (0,1 y 0,12) a 6 meses con exploración neuro-oftalmológica normal en todo el periodo de seguimiento.

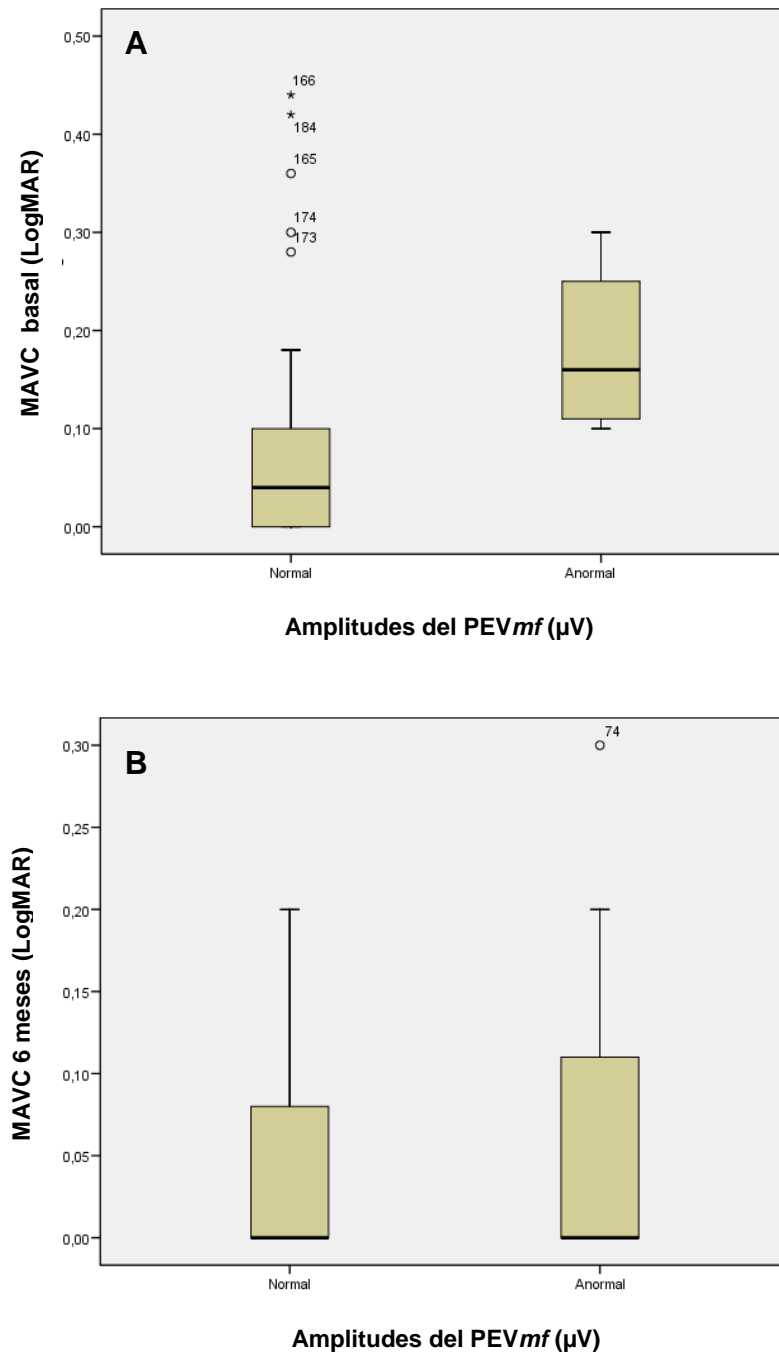


Figura 28. Relación entre el análisis interocular y monocular de amplitudes del PEVmf y MAVC (LogMAR) **A)** a nivel basal ($p < 0,05$); **B)** a 6 meses ($p > 0,05$). Prueba U de Mann-Whitney.

El análisis interocular y monocular de amplitudes no se asoció significativamente con CAS en la exploración basal, ni a 6 meses (Fig. 29) (Prueba U de Mann-Whitney).

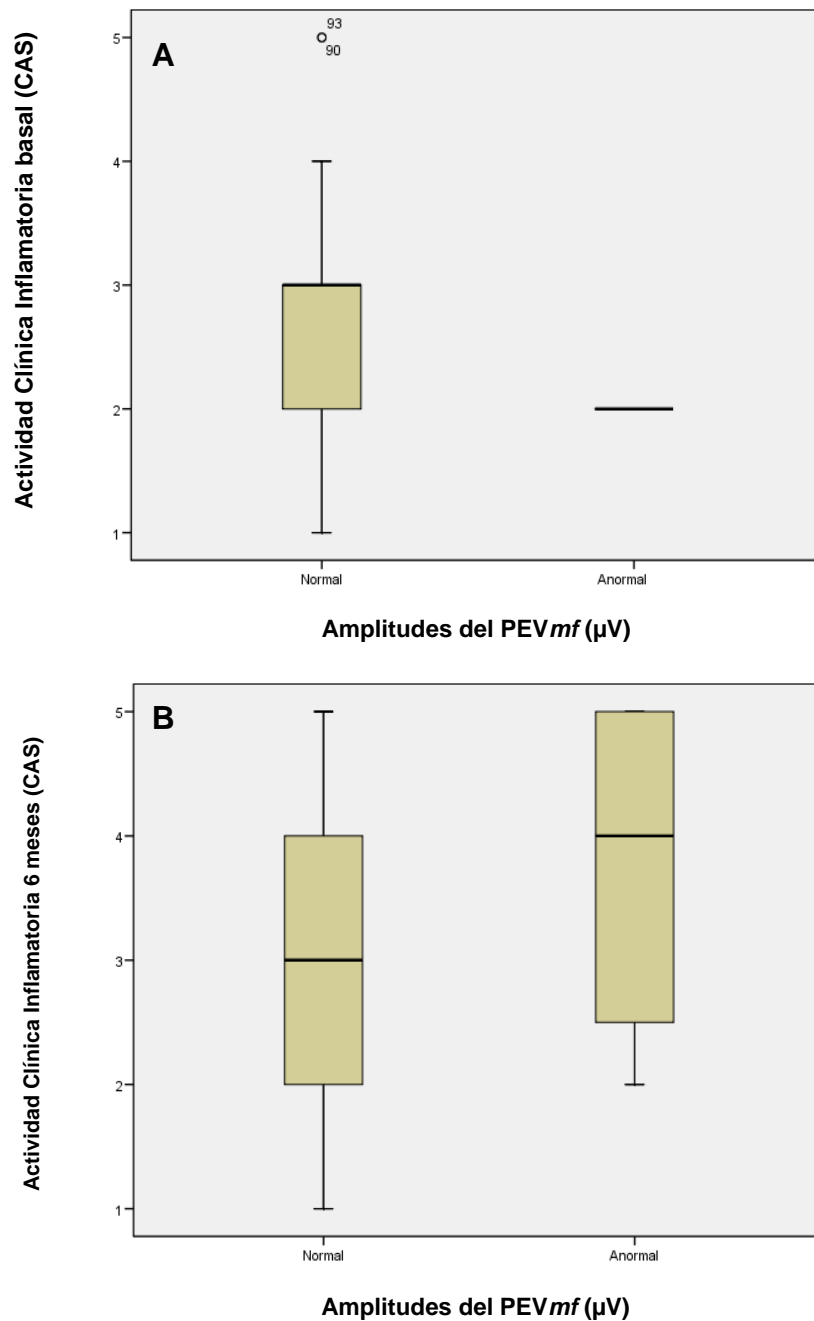


Figura 29. Relación entre el análisis interocular y monocular de amplitudes del PEVmf y CAS **A)** a nivel basal ($p > 0,05$); **B)** a 6 meses ($p > 0,05$). Prueba U de Mann-Whitney.

Tampoco, el análisis interocular y monocular de amplitudes del PEV mf se asoció significativamente con PIO en ppm (Fig. 30) y PIO en supraducción (Fig. 31) en la exploración basal, ni a los 6 meses (Prueba U de Mann-Whitney).

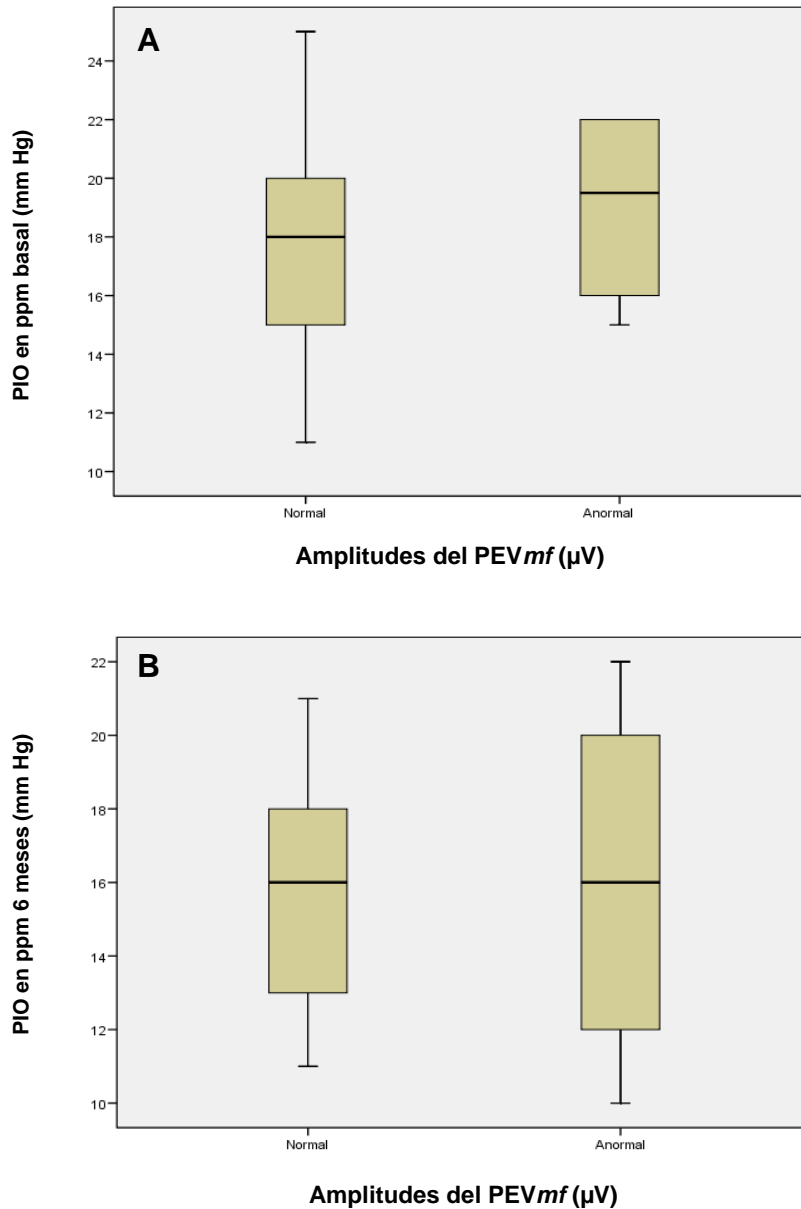


Figura 30. Relación entre el análisis interocular y monocular de amplitudes del PEV mf y PIO en ppm **A)** a nivel basal ($p > 0,05$); **B)** a 6 meses ($p > 0,05$). Prueba U de Mann-Whitney.

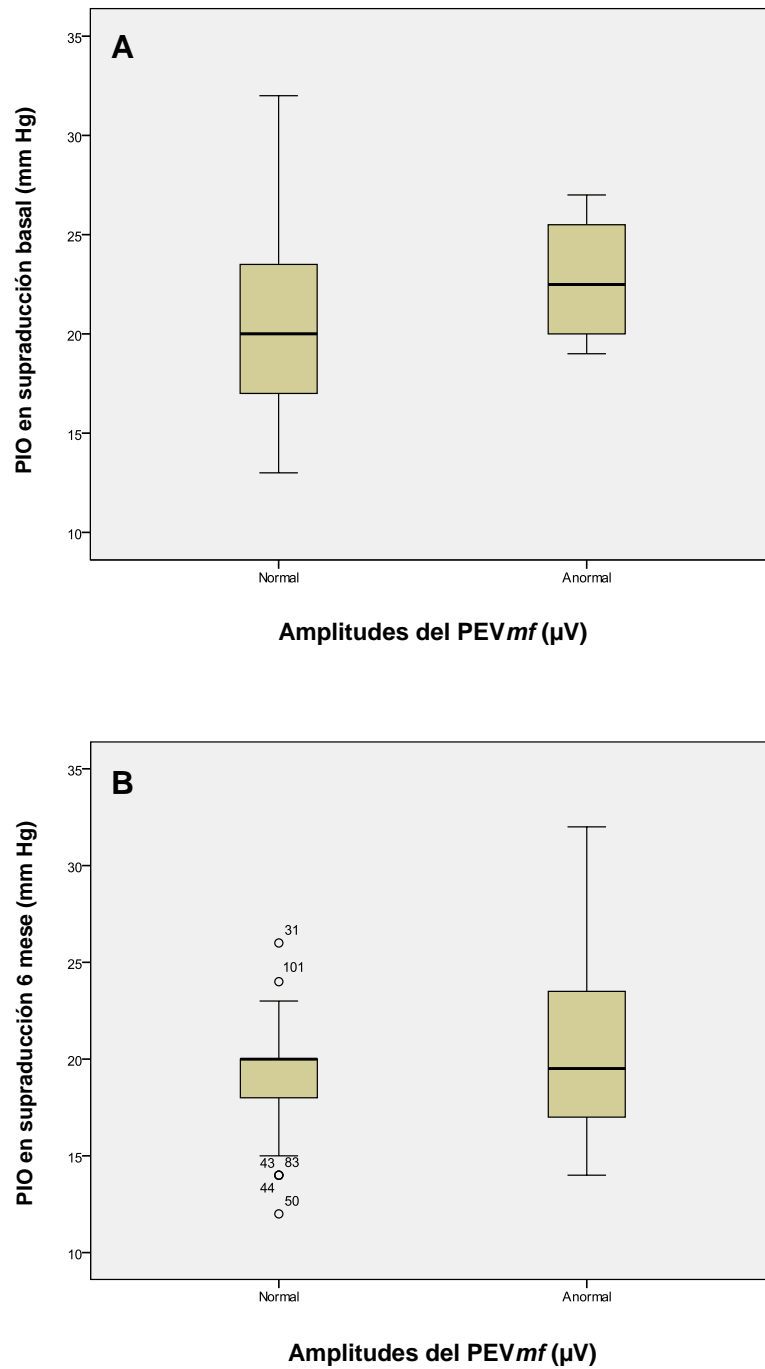


Figura 31. Relación entre el análisis interocular y monocular de amplitudes del PEVmf y PIO en supraducción **A)** a nivel basal ($p > 0,05$); **B)** a 6 meses ($p > 0,05$). Prueba U de Mann-Whitney.

El análisis interocular y monocular de latencias del PEV mf no mostró relación significativa con la MAVC (Fig. 32) ni con CAS (Fig. 33) en la exploración basal y a 6 meses (Prueba U de Mann-Whitney).

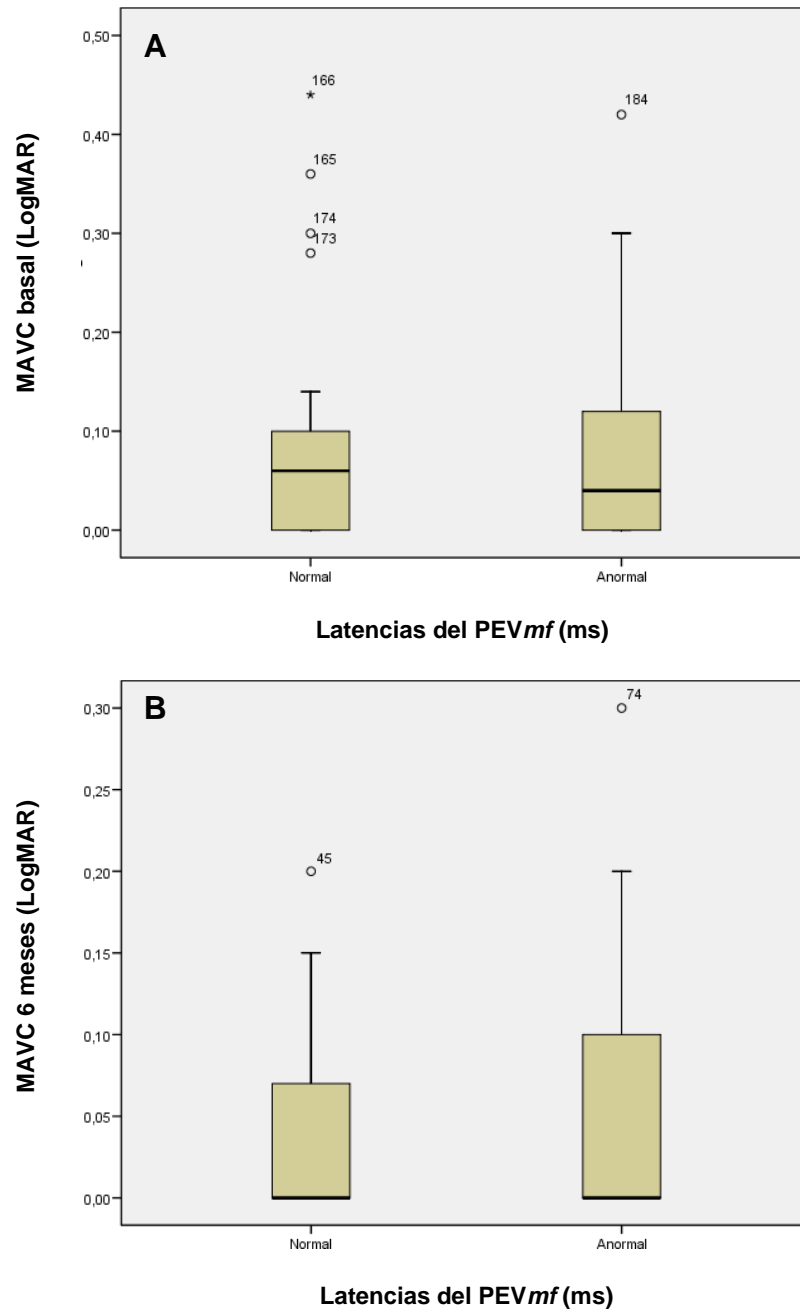


Figura 32. Relación entre el análisis interocular y monocular de latencias del PEV mf y MAVC (LogMAR) **A**) a nivel basal ($p > 0,05$); **B**) a 6 meses ($p > 0,05$). Prueba U de Mann-Whitney.

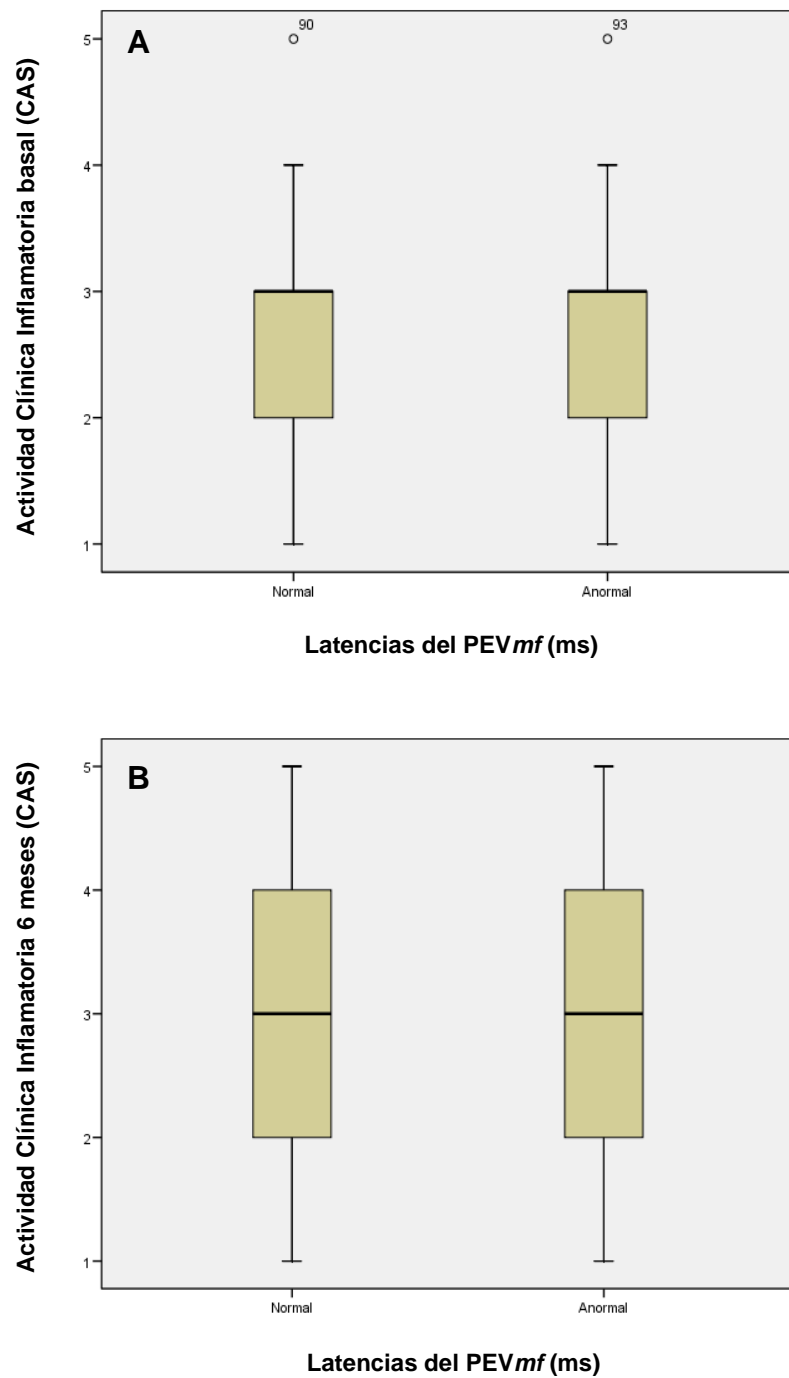


Figura 33. Relación entre el análisis interocular y monocular de latencias del PEVmf y CAS **A)** a nivel basal ($p > 0,05$); **B)** a 6 meses ($p > 0,05$). Prueba U de Mann-Whitney.

En la exploración basal, el análisis interocular y monocular de latencias del PEV mf no se asoció significativamente con PIO en ppm (Fig. 34A), pero si a 6 meses ($p < 0,05$) (Fig. 34B) (Prueba U de Mann-Whitney).

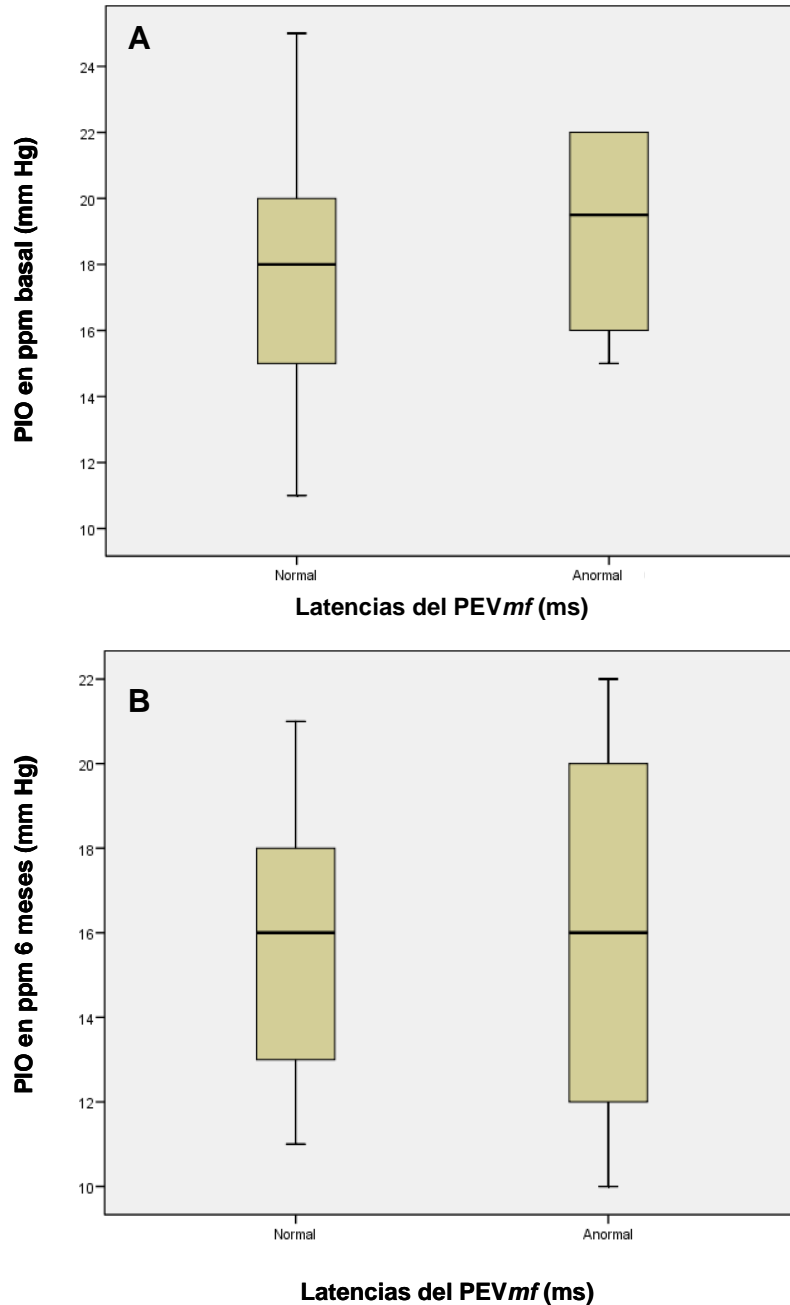


Figura 34. Relación entre el análisis interocular y monocular de latencias del PEV mf y PIO en ppm **A)** a nivel basal ($p > 0,05$); **B)** a 6 meses ($p < 0,05$). Prueba U de Mann-Whitney.

El análisis interocular y monocular de latencias del PEV mf se asoció significativamente con la PIO en supraducción en la exploración basal ($p < 0,05$) (Fig. 35A) y a 6 meses ($p < 0,01$) (Fig. 35B) (Prueba U de Mann-Whitney).

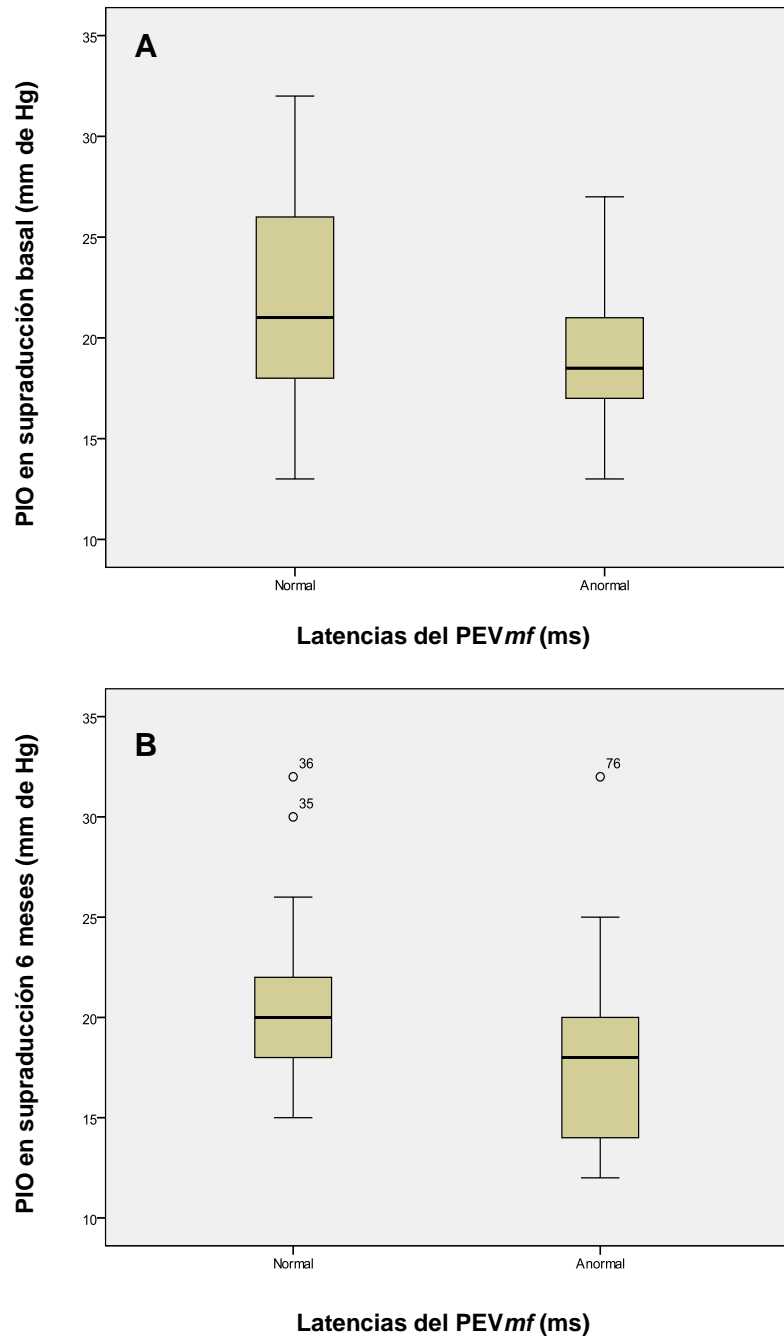


Figura 35. Relación entre el análisis interocular y monocular de latencias del PEV mf y PIO en supraducción **A)** a nivel basal ($p < 0,05$); **B)** a 6 meses ($p < 0,01$). Prueba U de Mann-Whitney.

Tabla 19. Comparaciones entre la evaluación clínica y el análisis PEVmf

	Amplitudes PEVmf (μ V)		Latencias PEVmf (ms)	
	Diferencia medias	p	Diferencia medias	p
Basal				
MAVC (LogMAR)	0,104	0,018	0,004	0,911
CAS	0,733	0,375	0,008	0,983
PIO ppm (mm Hg)	1,633	0,375	1,632	0,069
PIO en supraducción (mm Hg)	2,233	0,359	2,595	0,028
A los 6 meses				
MAVC (LogMAR)	0,027	0,276	0,020	0,359
CAS	0,893	0,081	0,020	0,967
PIO ppm (mm Hg)	0,161	0,890	2,101	0,015
PIO en supraducción (mm Hg)	1,857	0,573	2,447	0,009

p: Prueba U de Mann-Whitney

Correlaciones entre el análisis de la perimetría Humphrey y la OCT

La Fig. 37 muestra las correlaciones entre el espesor medio de la CFNR (*Avg RNFL Thick*) del examen OCT y el análisis perimetría Humphrey. La DM del CV no se correlacionó significativamente con OCT *Avg RNFL Thick* (Fig. 36A). Sin embargo, la DSM del CV mostró una correlación negativa estadísticamente significativa con OCT *Avg RNFL Thick* (r Spearman = -0,292, $p < 0,05$) (Fig. 36B).

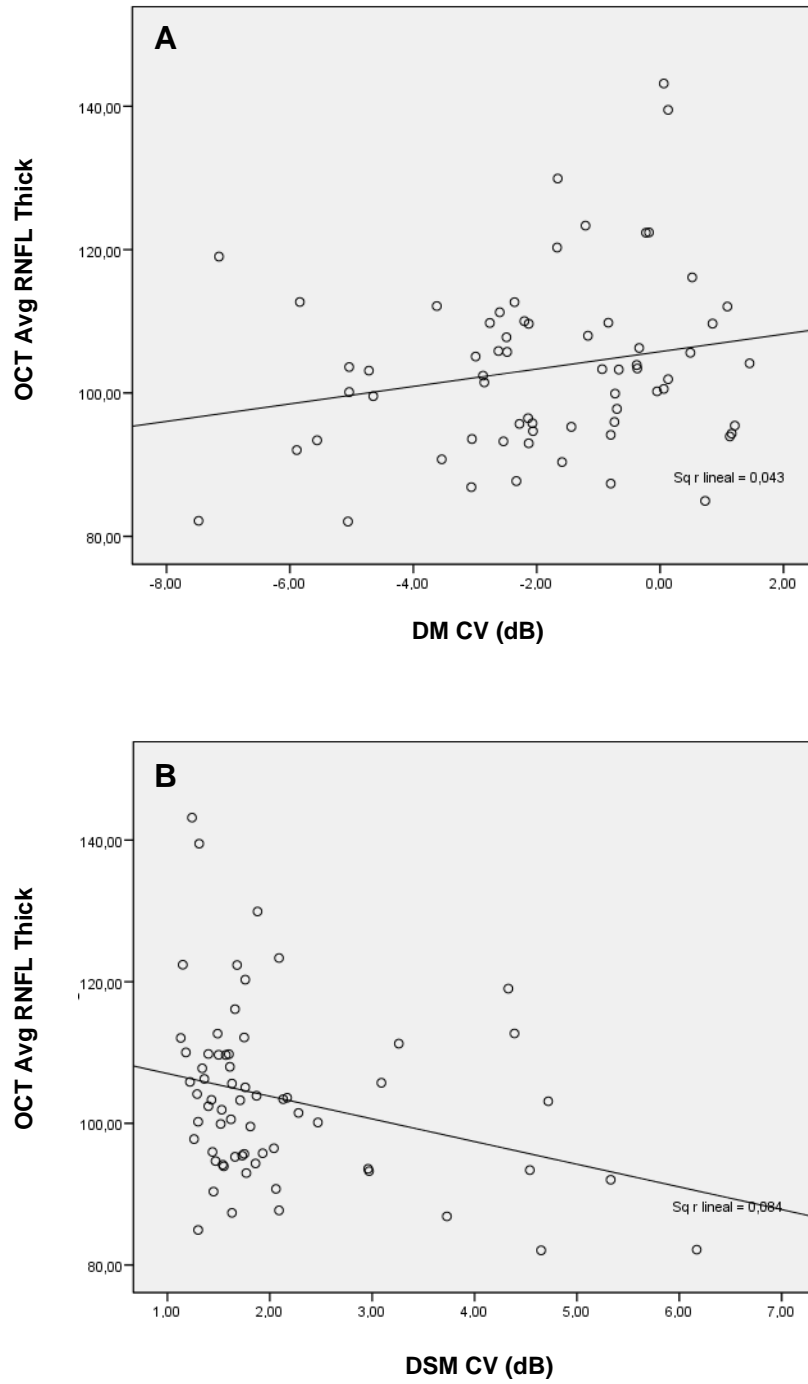


Figura 36. Correlaciones entre Avg RNFL Thick (OCT) y **A)** DM CV (r Pearson = 0,207, $p > 0,05$), **B)** DSM CV (r Spearman = -0,292, $p < 0,05$),

Comparaciones entre el análisis PEVmf, perimetría Humphrey y la OCT

En la *Tabla 20* se exponen las comparaciones entre las principales variables del análisis PEVmf, análisis del CV y el examen OCT. En la exploración basal y a 6 meses, no se observaron comparaciones estadísticamente significativas entre el análisis interocular y monocular de las amplitudes del PEVmf y la DM (Fig. 37) o DSM (Fig. 38) del análisis del CV (Prueba U de Mann-Whitney). Tampoco, en ambas exploraciones se observaron comparaciones estadísticamente significativas entre el análisis interocular y monocular de las latencias del PEVmf y la DM (Fig. 39) o DSM (Fig. 40) del análisis del CV (Prueba U de Mann-Whitney).

Tabla 20. Comparaciones entre análisis PEVmf, perimetría Humphrey y examen OCT

	Amplitudes PEVmf (μ V)		Latencias PEVmf (ms)	
	Diferencia medias	p	Diferencia medias	p
Basal				
DM CV (dB)	-1,205	0,238	-0,210	0,367
DSM CV(dB)	0,614	0,325	0,003	0,657
OCT Avg RNFL Thick (μm)	4,320	0,397	4,035	0,144
A los 6 meses				
DM CV (dB)	-0,546	0,503	-0,540	0,197
DSM CV (dB)	0,341	0,993	0,086	0,767

p: Prueba U de Mann-Whitney

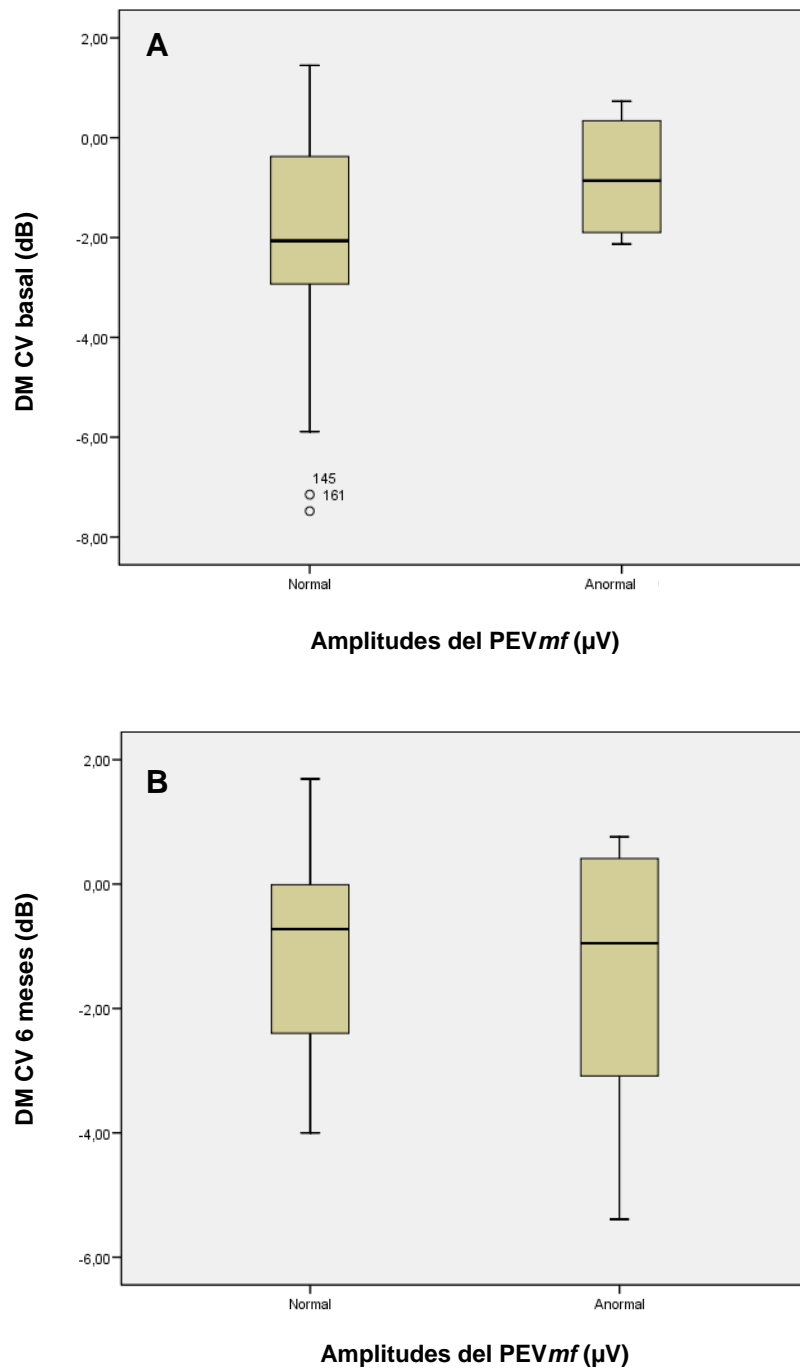


Figura 37. Relación entre el análisis interocular y monocular de amplitudes del PEVmf y DM del CV **A)** a nivel basal ($p > 0,05$); **B)** a 6 meses ($p > 0,05$). Prueba U de Mann-Whitney.

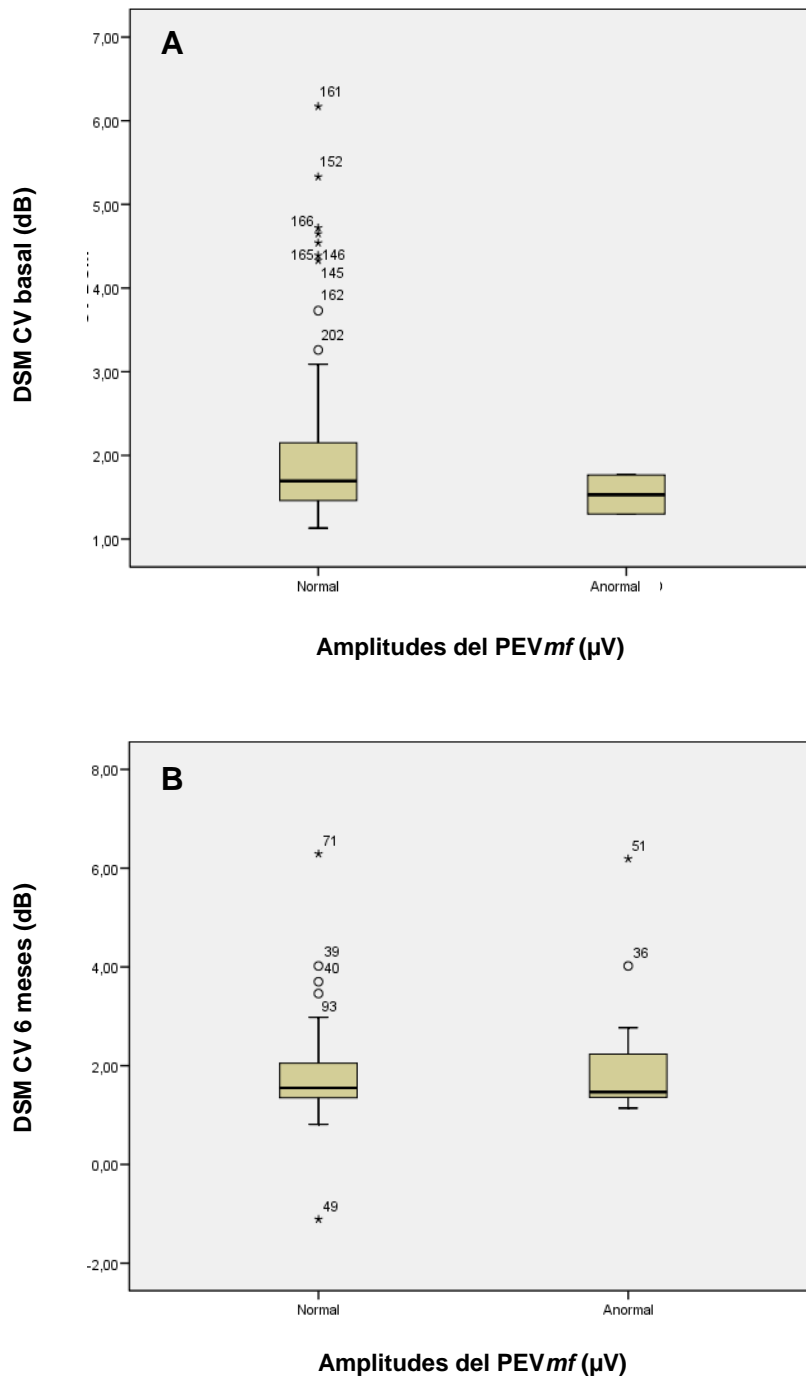


Figura 38. Asociaciones entre el análisis interocular y monocular de amplitudes del PEVmf y DSM del CV **A)** a nivel basal ($p > 0,05$); **B)** a 6 meses ($p > 0,05$). Prueba U de Mann-Whitney.

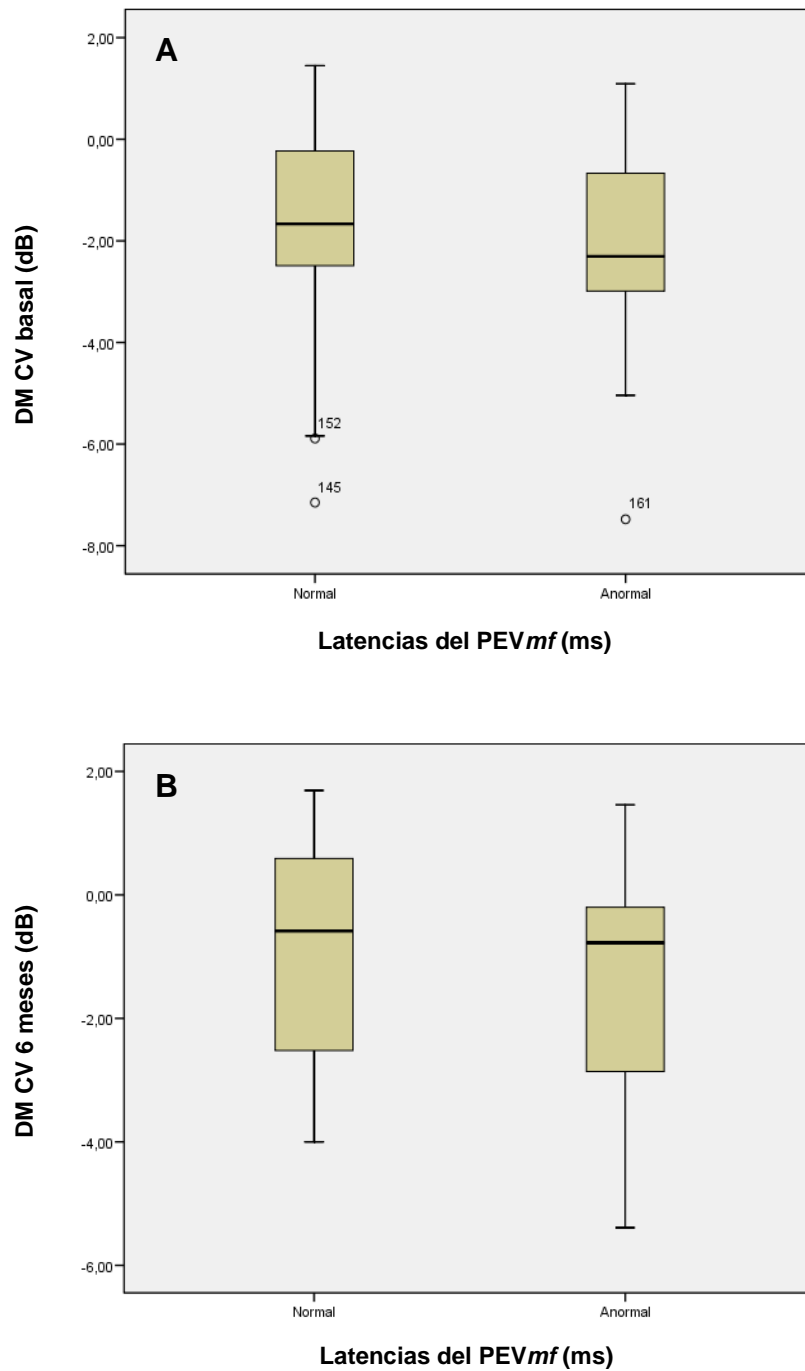


Figura 39. Asociaciones entre el análisis interocular y monocular de latencias del PEVmf y DM del CV **A)** a nivel basal ($p > 0,05$); **B)** a 6 meses ($p > 0,05$). Prueba U de Mann-Whitney.

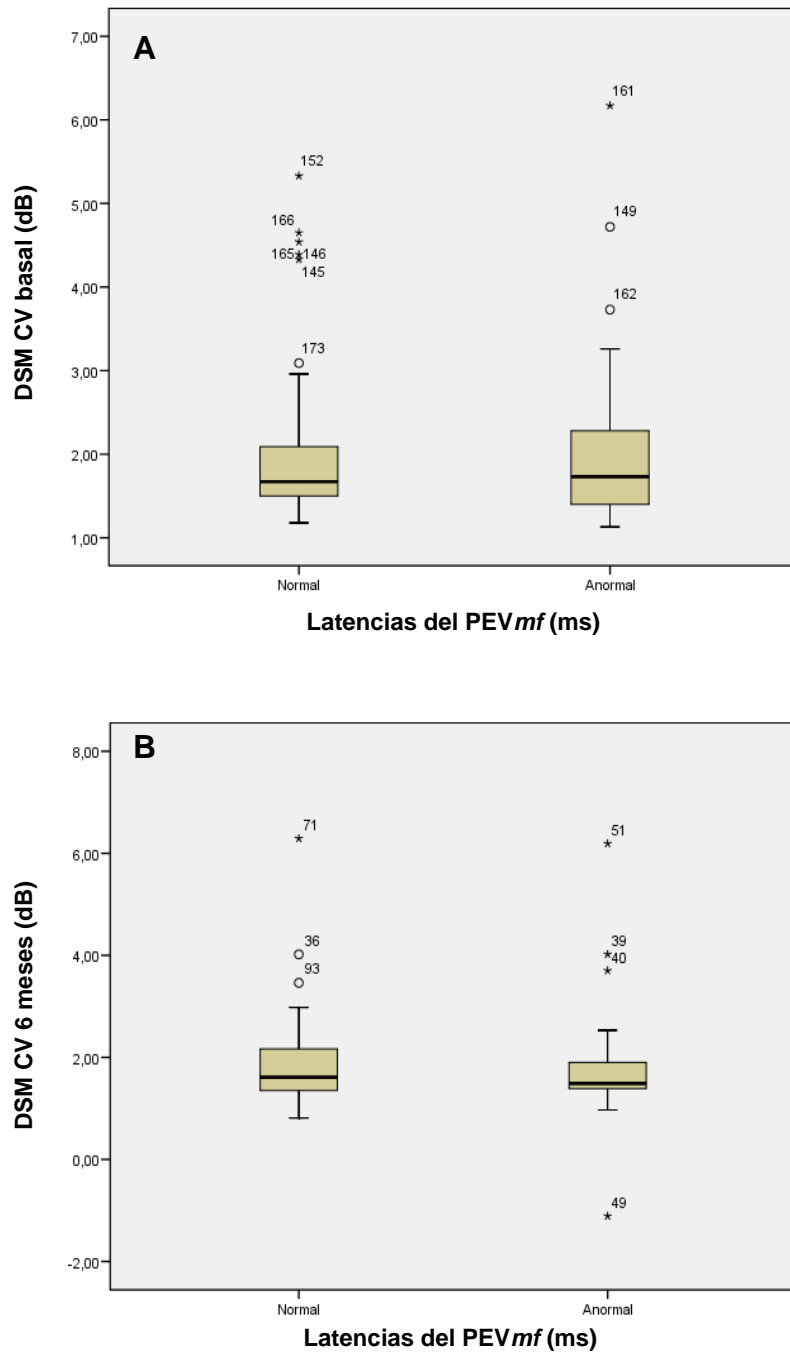


Figura 40. Asociaciones entre el análisis interocular y monocular de latencias del PEVmf y DSM del CV **A)** a nivel basal ($p > 0,05$); **B)** a 6 meses ($p > 0,05$). Prueba U de Mann-Whitney.

No se encontraron comparaciones significativas entre el análisis interocular y monocular de las amplitudes o latencias del PEVmf y Avg RNFL Thick del examen OCT (Tabla 20 y Fig. 41) (Prueba U de Mann-Whitney).

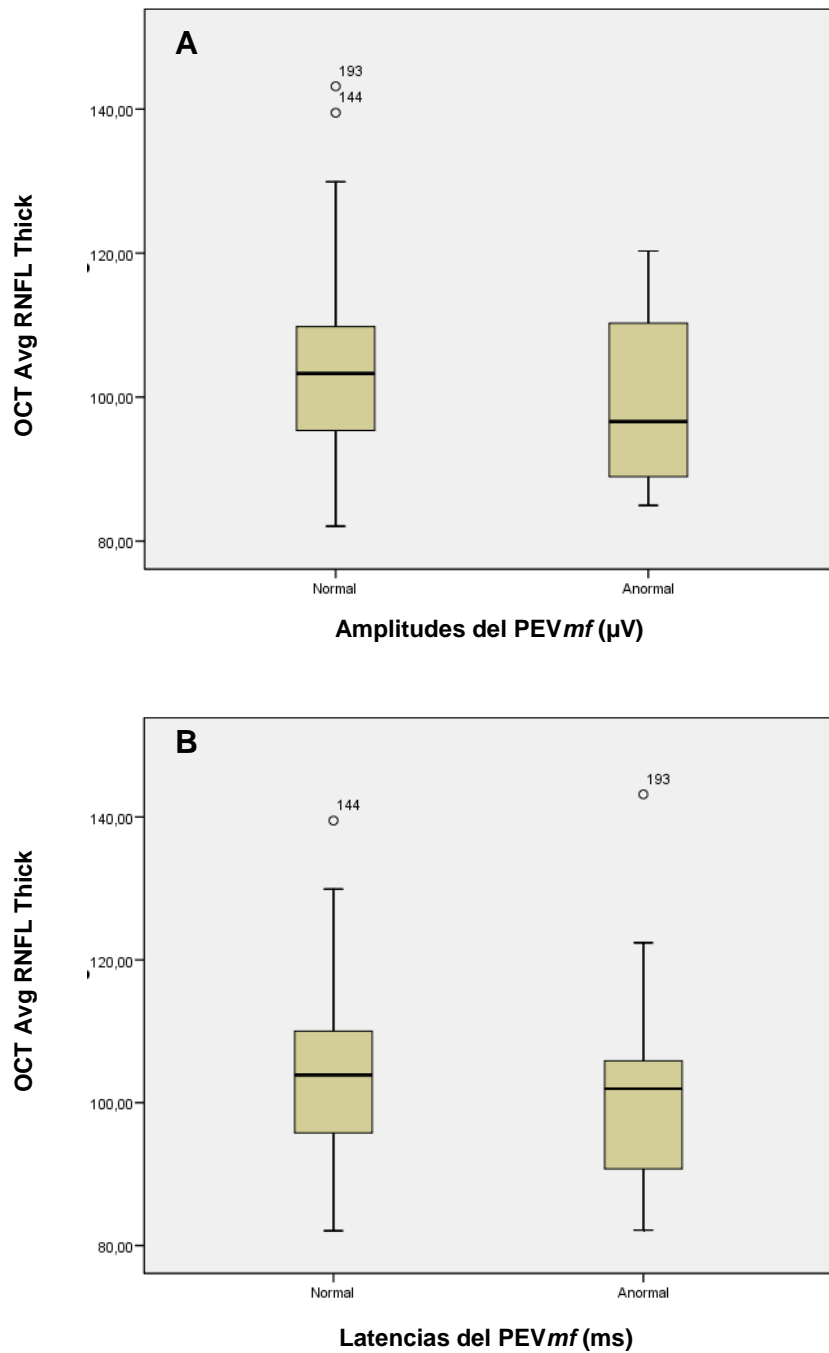


Figura 41. Asociaciones entre OCT Avg RNFL Thick y **A)** análisis interocular y monocular de amplitudes PEVmf ($p > 0,05$); **B)** análisis interocular y monocular de latencias PEVmf ($p > 0,05$). Prueba U de Mann-Whitney.

Estudio de Resonancia Nuclear Magnética

En el estudio de RNM mediante secuencias STIR, se utilizaron 3 métodos de evaluación de los tejidos orbitarios y se establecieron correlaciones con los signos de actividad clínica inflamatoria y de severidad en el grupo OG.

Medidas de las áreas de las secciones transversales y de los volúmenes de los MOEs. Ratio de intensidad de señal (SIR) del MOE más inflamado y otras medidas radiológicas

Aplicando el coeficiente de correlación de Spearman se observaron correlaciones moderadas estadísticamente significativas entre las áreas de las secciones transversales y los volúmenes de los músculos RM (r Spearman = 0,449, $p < 0,001$) (Fig. 42A), RI (r Spearman = 0,511, $p < 0,0005$) (Fig. 42B) y OS (r Spearman = 0,305, $p < 0,05$) en los pacientes con OG. Sin embargo, las correlaciones no fueron estadísticamente significativas para los demás MOEs (Tabla 21).

Tabla 21. Correlaciones entre las áreas de las secciones transversales y volúmenes de los MOEs

	Coeficiente de correlación (r Spearman)	p
GRS	0,083	0,551
RI	0,511	0,0005
RM	0,449	0,001
RL	0,165	0,233
OS	0,305	0,025

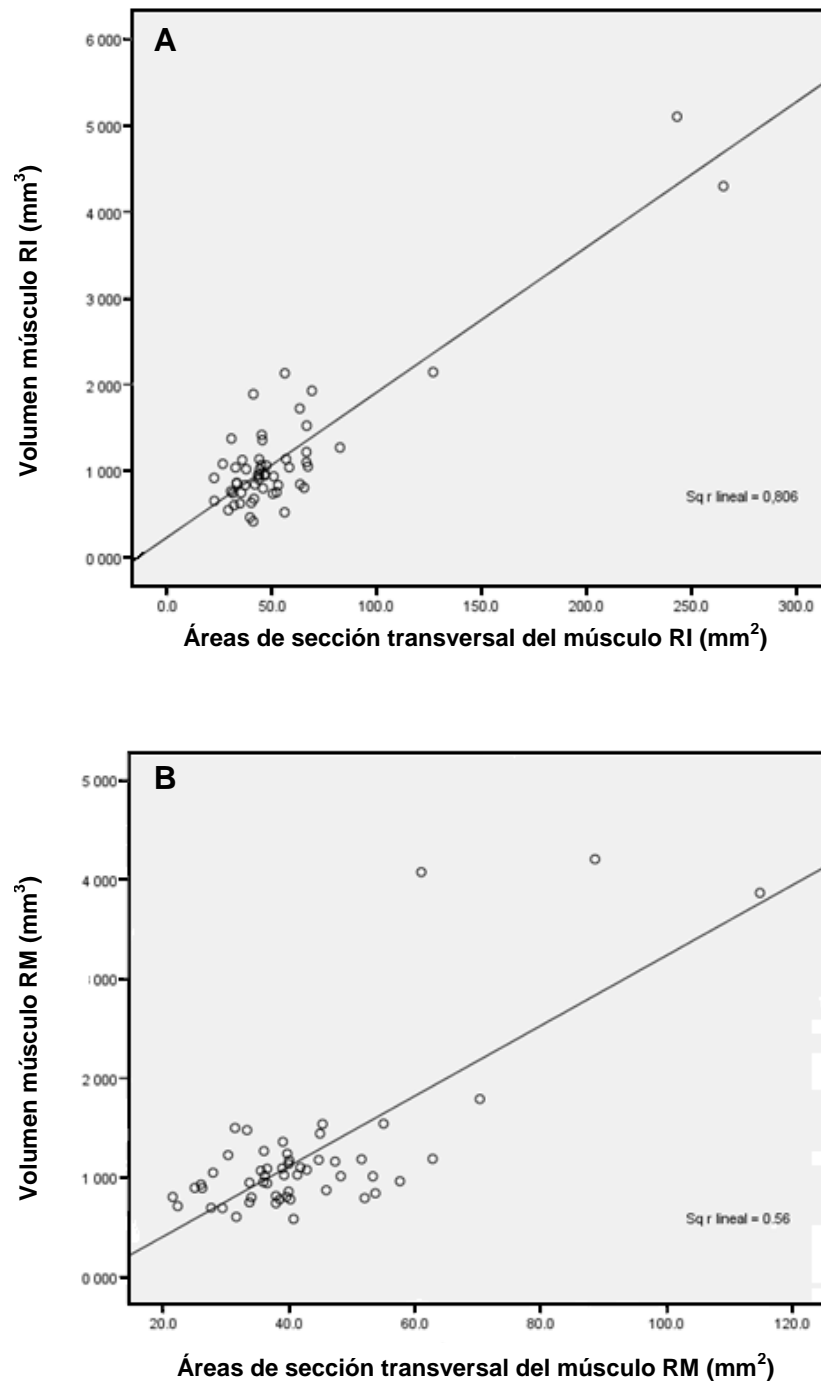


Figura 42. Correlaciones entre las áreas de las secciones transversales y los volúmenes de: **A)** RI (r Spearman = 0,511, $p < 0,0005$), **B)** RM (r Spearman = 0,449, $p < 0,001$).

Así mismo, se observó una correlación estadísticamente significativa entre el área total de las secciones transversales de los MOEs y el VMT (r Spearman = 0,507, $p < 0,0005$) (Fig. 43A), y también entre el área total de la secciones transversales de los MOEs y el VMG (r Spearman = 0,458, $p < 0,001$) (Fig. 43B).

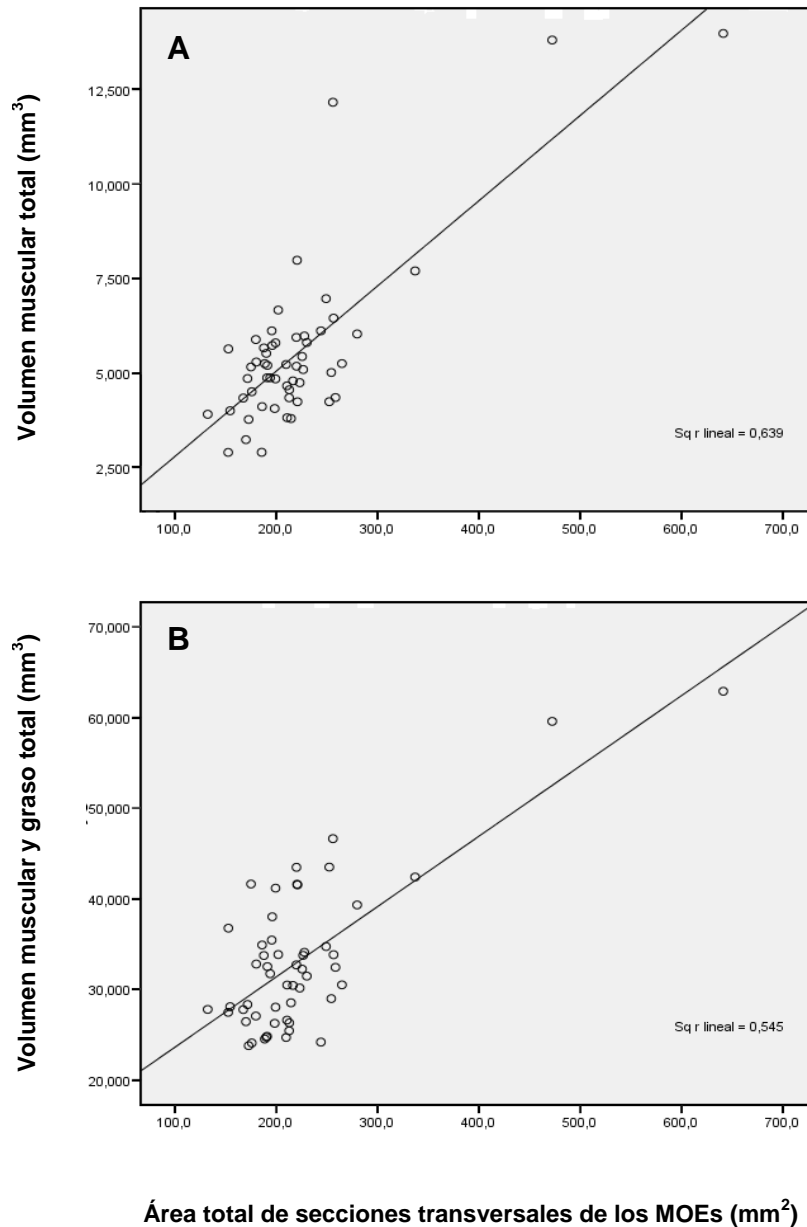


Figura 43. Correlaciones entre el área total de las secciones transversales de los MOEs y **A)** VMT (r Spearman = 0,507, $p < 0,0005$), **B)** VMG (r Spearman = 0,458, $p < 0,001$).

Los valores de SIR se correlacionaron significativamente con exoftalmos (r Spearman = 0,288, $p < 0,05$) y con el VMT (r Spearman = 0,388, $p < 0,01$), pero no con el VGT, con el VMG y con el área total de las secciones transversales de los MOEs (*Tabla 22*).

Tabla 22. Correlaciones entre el ratio de intensidad de señal (SIR) del MOE más inflamado y otras medidas radiológicas

Medidas comparadas	Coeficiente de correlación (r Spearman)	p
Exoftalmos (mm)	0,288	0,038
VMT (mm ³)	0,388	0,004
VGT (mm ³)	0,204	0,152
VMG (mm ³)	0,224	0,115
Área total MOE (mm ²)	0,262	0,061

Correlaciones entre exoftalmos vs medidas volumétricas de los tejidos orbitarios

El grado de exoftalmos se correlacionó significativamente con el VMT, VGT y con el VMG (Fig. 44), pero no con el área total de las secciones transversales de los MOEs (*Tabla 23*). Además, el grado de exoftalmos mostró una moderada correlación estadísticamente significativa con los ratios VMT/VOT (r Pearson = 0,328, $p < 0,05$) y VMG/VOT (r Pearson = 0,449, $p < 0,001$), pero no con el ratio VGT/VOT. Estos ratios fueron calculados para estandarizar cada uno de los volúmenes de los tejidos orbitarios con el VOT.

Los resultados mostraron que el ratio VMG/VOT se correlacionó mejor con el grado de exoftalmos que los ratios VGT/VOT y VMT/VOT (*Tabla 23*).

Así mismo, el VOT mostró una correlación moderada estadísticamente muy significativa con el VMT (r Spearman = 0,530, $p < 0,0005$), y una correlación fuerte estadísticamente muy significativa con el VGT (r Spearman = 0,923, $p < 0,0005$) y VMG (r Spearman = 0,946, $p < 0,0005$).

El ratio VGT/VMT se calculó para determinar la participación de los tejidos blandos orbitarios en el incremento del volumen orbitario. El valor promedio del ratio VGT/VMT fue de $5,67 \pm 1,16$ en el grupo control y de $5,02 \pm 1,41$ en el grupo OG ($p > 0,05$) (Test U de Mann-Whitney), lo que indicaría que el incremento de VGT y VMT son proporcionales en los pacientes con OG. El grado de exoftalmos mostró una correlación negativa no estadísticamente significativa con el ratio VGT/VMT (*Tabla 23*).

Tabla 23. Correlación entre exoftalmos y diversos parámetros radiológicos

Medidas comparadas	Coeficiente de correlación	p
VMT (mm ³)	$r = 0,339$	0,01
VGT (mm ³)	$r = 0,286$	0,035
VMG (mm ³)	$r = 0,289$	0,032
Área total músculos extraoculares (mm ²)	$r = 0,202$	0,136
VMT/VOT	$*r = 0,328$	0,013
VGT/VOT	$*r = 0,241$	0,076
VMG/VOT	$*r = 0,449$	0,001
VGT/VMT	$r = -0,187$	0,171

r : coeficiente de correlación de Spearman; $*r$: coeficiente de correlación de Pearson

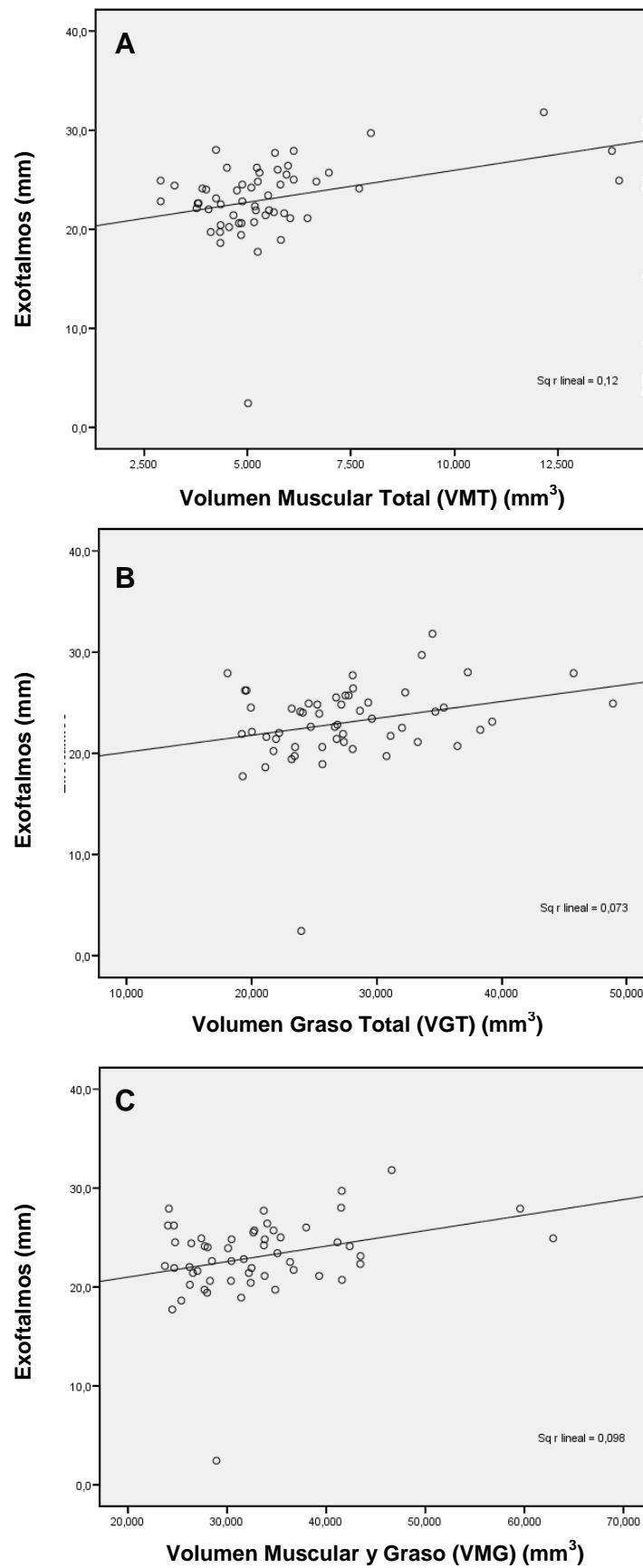


Figura 44. Correlaciones entre exoftalmos y **A)** VMT (r Spearman = 0,339, $p < 0,05$), **B)** VGT (r Spearman = 0,286, $p < 0,05$) y **C)** VMG (r Spearman = 0,289, $p < 0,05$).

Comparaciones entre la actividad clínica inflamatoria, grado de severidad y diversos parámetros radiológicos

Las variables radiológicas obtenidas del estudio de RNM se compararon con los datos de la segunda evaluación clínica de los pacientes con OG, a los 6 meses, momento en que se realizó este estudio radiológico.

La estimación del grado de actividad clínica inflamatoria fue evaluada mediante la puntuación CAS. Un CAS $\geq 3/7$ determinó la actividad de la OG. En nuestro estudio de RNM, 21 pacientes (75%) mostraron una OG activa. Al aplicar el coeficiente de correlación de Spearman, no se encontraron correlaciones estadísticamente significativas entre CAS y exoftalmos, área total de las secciones transversales de los MOEs (Fig. 45), VMT (Fig. 46A), VGT (Fig. 46B), y SIR (Fig. 47). Tampoco se observaron correlaciones estadísticamente significativas entre los diferentes *items* de CAS y las medidas radiológicas anteriormente mencionadas.

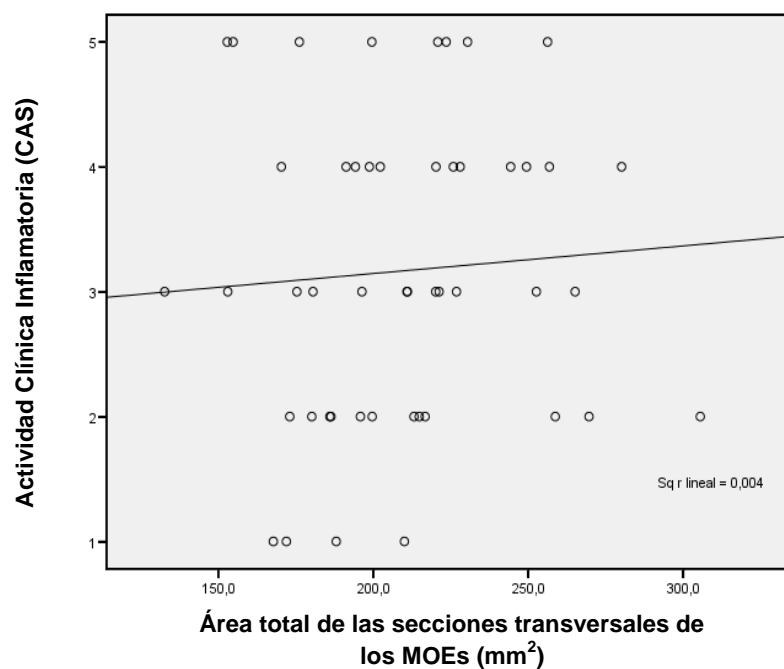


Figura 45. Correlación entre la actividad clínica inflamatoria (CAS) y el área total de las secciones transversales de los MOEs (r Spearman = 0,134, $p > 0,05$).

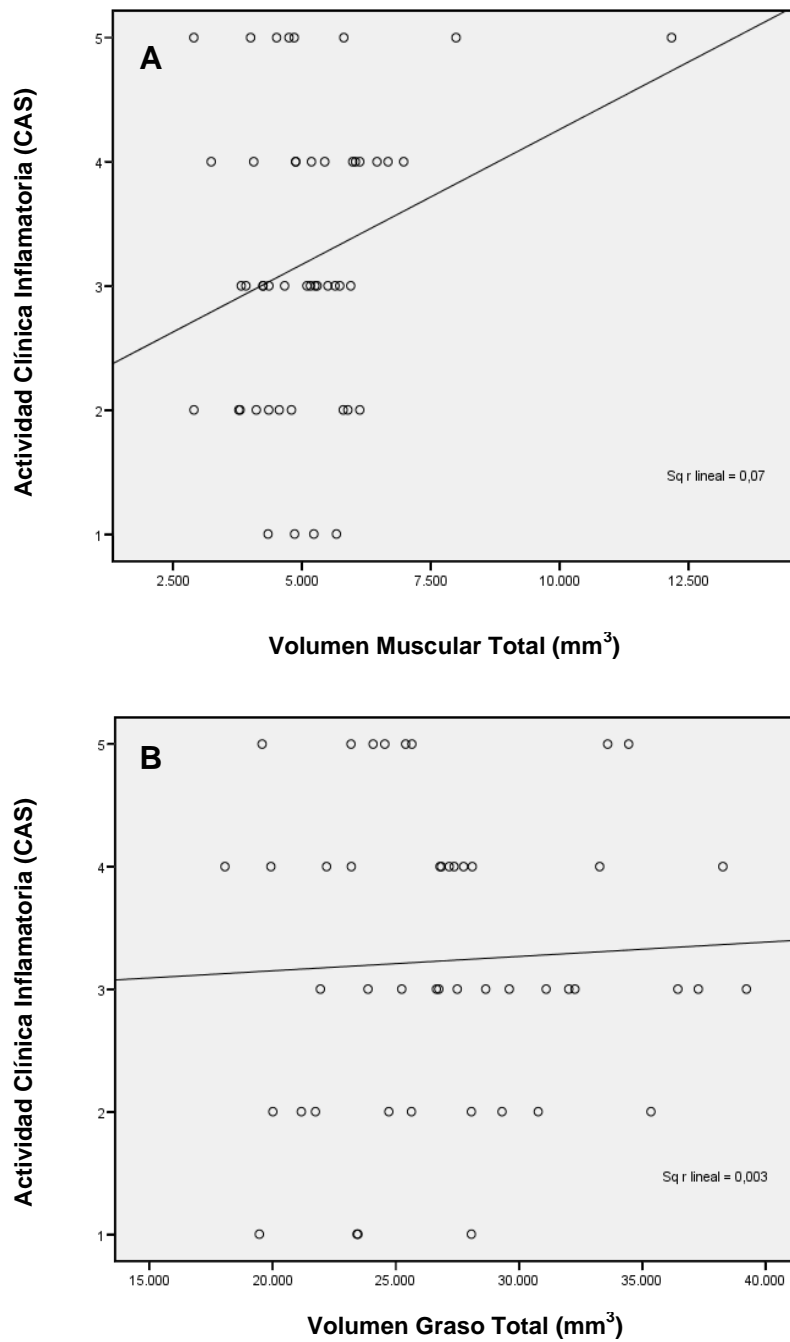


Figura 46. Correlaciones entre la actividad clínica inflamatoria (CAS) y **A)** VMT (r Spearman = 0,199, $p > 0,05$), **B)** VGT (r Spearman = 0,017, $p > 0,05$).

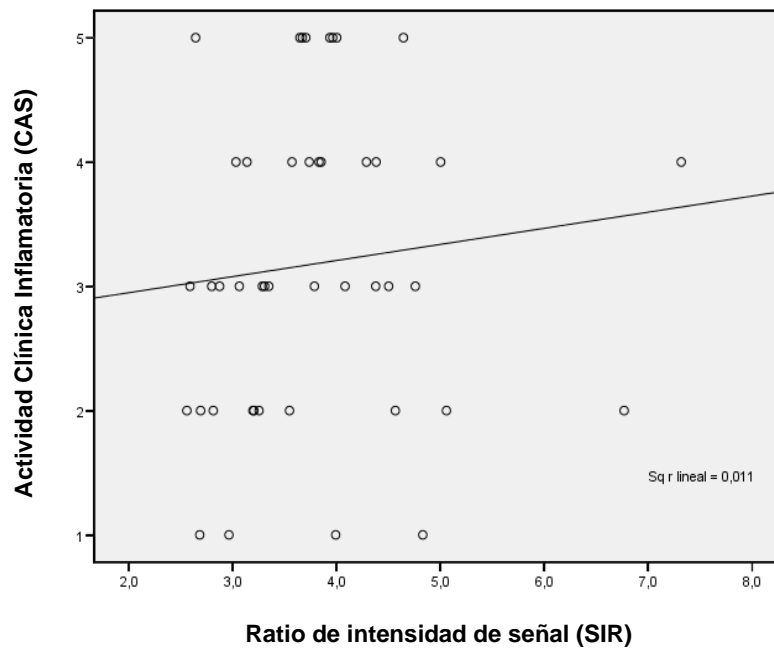


Figura 47. Correlaciones entre la actividad clínica inflamatoria (CAS) y SIR (r Spearman = 0,182, $p > 0,05$).

Para diferenciar entre OG activa e inactiva, se calculó estadísticamente un valor de corte de SIR $\geq 3,6$ a 1,5 Teslas para un valor de CAS ≥ 3 con una sensibilidad del 66,7% y una especificidad del 64,3% (Fig. 48).

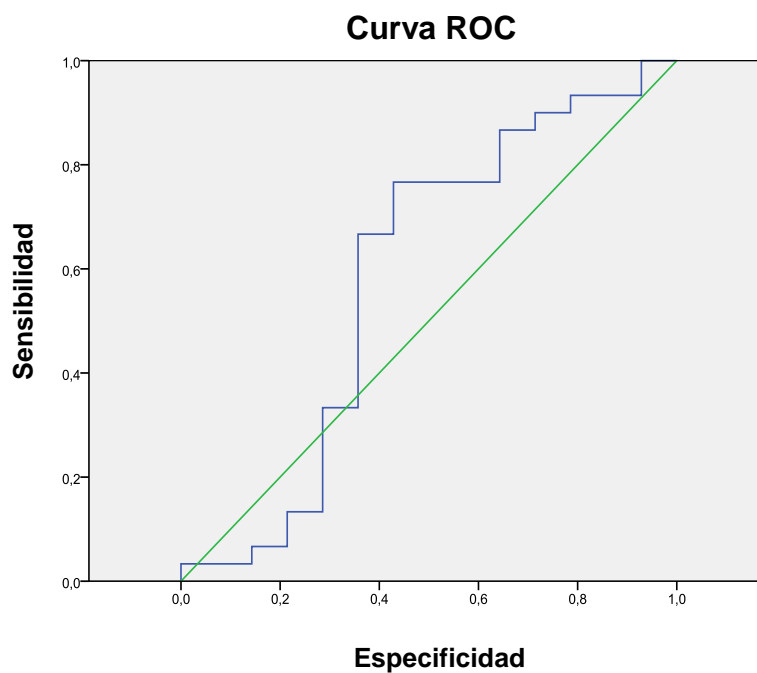


Figura 48. Curva ROC para las variables SIR y CAS.

Respecto a la puntuación del grado de severidad, 3 pacientes presentaron una severidad de *grado leve* (10,71%) y 25 pacientes de *grado moderado-severo* (89,29%). La puntuación total del grado de severidad se correlacionó de forma estadísticamente significativa con el grado de exoftalmos ($p < 0,01$), pero no con el área total de las secciones transversales de los MOEs, VMT, VGT y SIR. En la *Tabla 24* se muestran las correlaciones entre los diferentes *items* de puntuación de la severidad y las medidas radiológicas anteriormente mencionadas.

Además, otras variables como la MAVC, la PIO y los niveles séricos de T4 y TSH no se correlacionaron de forma significativa con el grado de exoftalmos, área total de las secciones transversales de los MOEs, VMT, VGT y SIR.

Tabla 24. Correlaciones entre los *items* de severidad en la OG y diferentes parámetros radiológicos

	Apertura palpebral		Exoftalmometría Hertel		Diplopía subjetiva		Queratitis	
	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	Diferencia medias	<i>p</i> *	Diferencia medias	<i>p</i> *
Exoftalmos	0,260	0,068	0,569	0,0005	2,796	0,008	0,116	0,886
Área total de los MOEs	0,330	0,022	0,350	0,015	28,965	0,039	7,414	0,475
VMT	0,202	0,168	0,412	0,004	1,821	0,199	0,556	0,341
VGT	0,370	0,010	0,361	0,013	3,443	0,137	3,742	0,011
SIR	0,115	0,459	0,291	0,055	0,646	0,143	0,477	0,248

r: Coeficiente de correlación de Spearman. *p**: Test U de Mann-Whitney

Comparaciones entre el análisis del PEVmf y el estudio de RNM

A 6 meses, no se encontraron asociaciones estadísticamente significativas entre el análisis interocular y monocular de las amplitudes o latencias del PEVmf y las variables del estudio de RNM (*Tabla 25*), como: exoftalmos (Fig. 49), VMT (Fig. 50), VGT (Fig. 51) y VMG (Prueba U de Mann-Whitney).

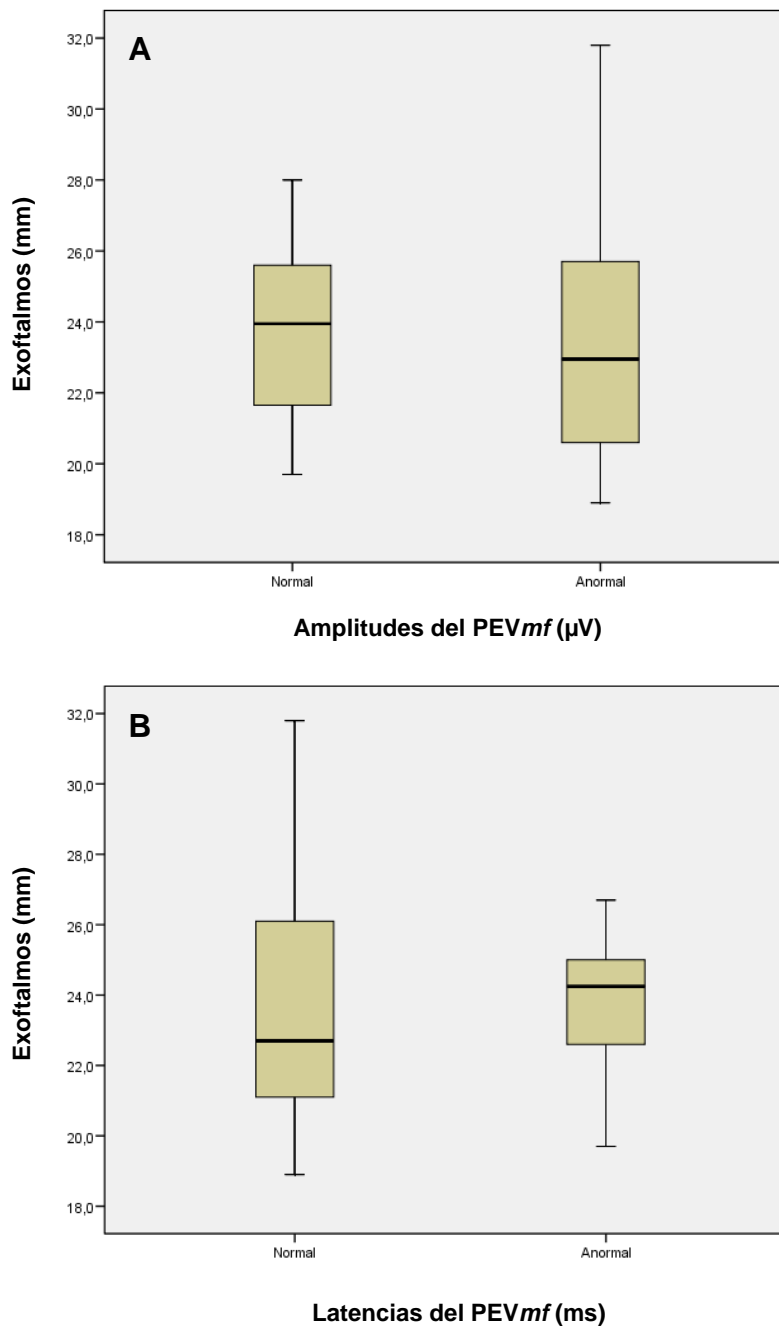


Figura 49. Asociaciones entre exoftalmos y **A)** Análisis interocular y monocular de las amplitudes del PEVmf ($p > 0,05$), **B)** Análisis interocular y monocular de las latencias del PEVmf ($p > 0,05$). Prueba U de Mann-Whitney.

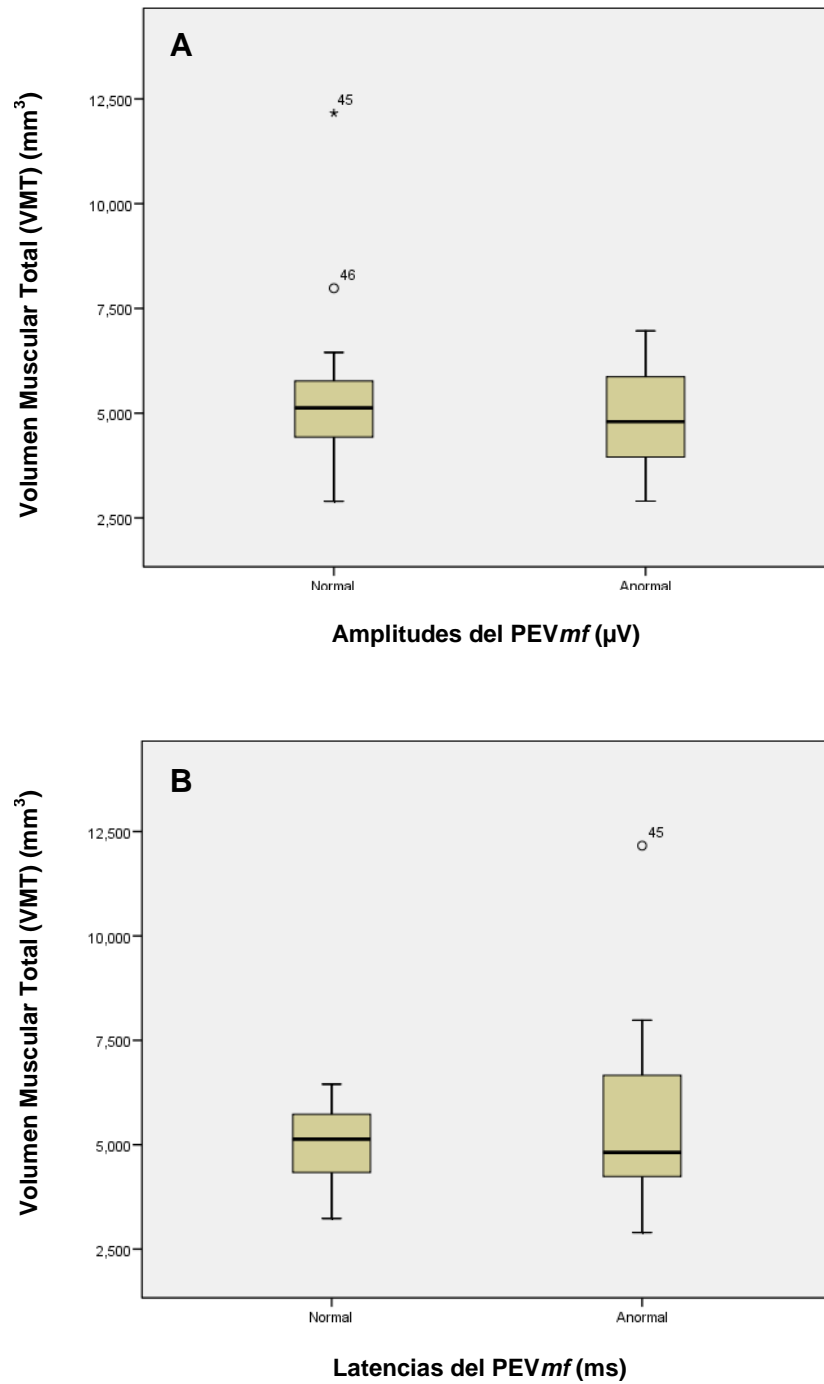


Figura 50. Asociaciones entre VMT y **A)** Análisis interocular y monocular de las amplitudes del PEVmf ($p > 0,05$), **B)** Análisis interocular y monocular de las latencias del PEVmf ($p > 0,05$). Prueba U de Mann-Whitney.

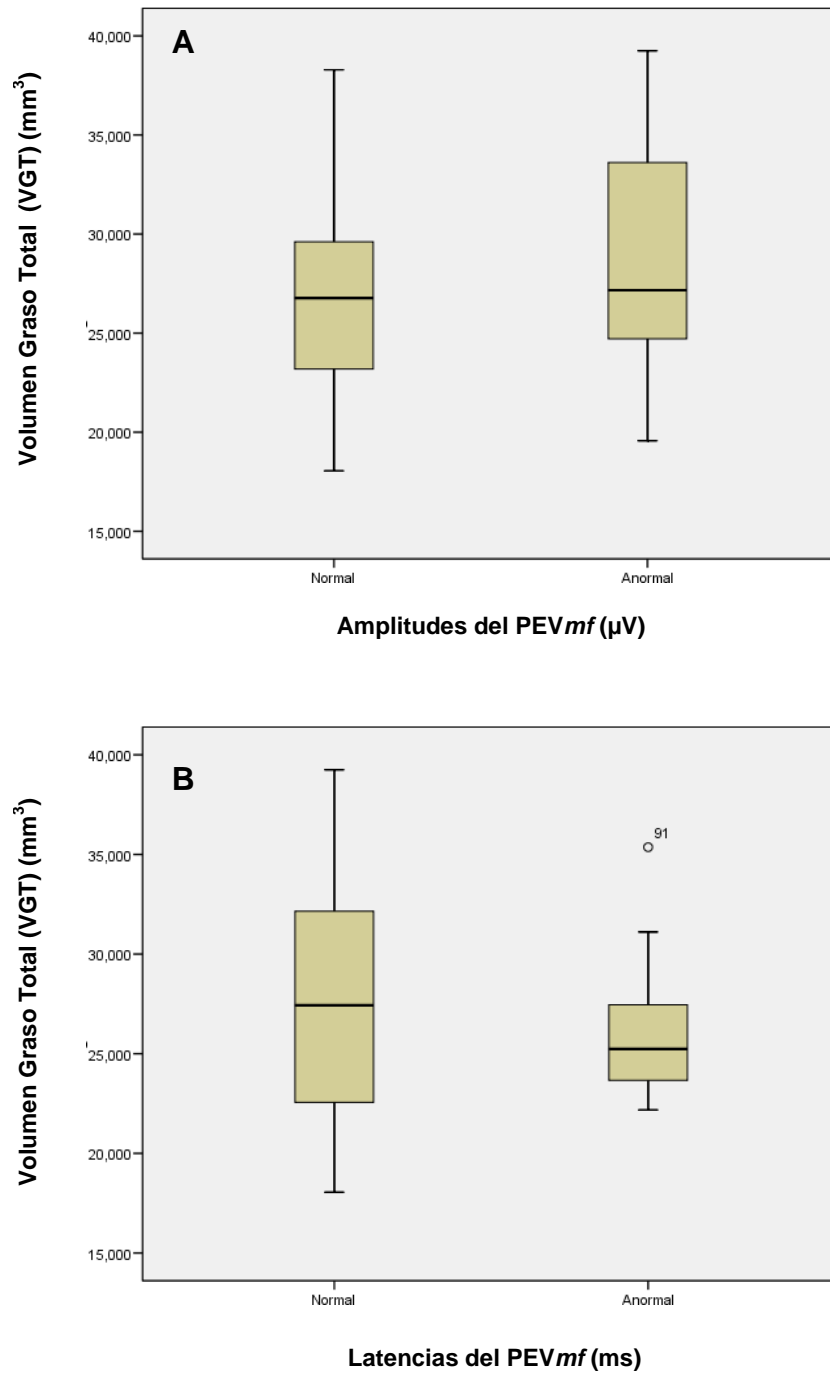


Figura 51. Asociaciones entre VGT y **A)** Análisis interocular y monocular de las amplitudes del PEVmf ($p > 0,05$), **B)** Análisis interocular y monocular de latencias del PEVmf ($p > 0,05$). Prueba U de Mann-Whitney.

Tabla 25. Comparaciones entre el análisis PEV mf y el estudio de RNM

	Amplitudes PEV mf (μ V)		Latencias PEV mf (ms)	
	Diferencia medias	p	Diferencia medias	p
Exoftalmos (mm)	0,013	0,990	1,532	0,174
VMT (mm³)	0,820	0,125	0,411	0,464
VGT (mm³)	1,724	0,321	1,493	0,361
VMG (mm³)	2,409	0,212	1,772	0,340

p: Prueba U de Mann-Whitney

Discusión

EVALUACIÓN CLÍNICA DE LOS PACIENTES CON ORBITOPATÍA GRAVES

EUGOGO, grupo multidisciplinar europeo para seguimiento de pacientes con OG, se organizó con el objetivo de crear una guía de referencia clínica para estandarizar criterios de evaluación y tratamiento de estos pacientes, así como facilitar la investigación de la enfermedad. En este estudio se han seguido las recomendaciones de EUGOGO para la evaluación clínica de los pacientes.

El grupo OG estaba constituido fundamentalmente por mujeres, de raza caucásica, con una edad media similar a la descrita en las series de EUGOGO.⁵¹ El tiempo medio de evolución de la OG, interpretado desde el comienzo subjetivo de los síntomas oculares, fue de ~4 años. Atendiendo a la evolución natural de la enfermedad, cerca de la mitad de nuestros pacientes se hallaban en fase inactiva de OG con un tiempo medio de evolución ≥ 3 años. En nuestra serie, el ~41% de los pacientes refería historia familiar positiva de enfermedad tiroidea, porcentaje algo superior al descrito en las series de EUGOGO (33% de pacientes),⁵¹ sugiriendo una mayor influencia familiar en nuestra serie, y aproximado a los porcentajes referidos para el hipertiroidismo y la tiroiditis de Hashimoto.¹ Otros autores reportaron historia familiar positiva de enfermedad tiroidea en el 44,8% de sus pacientes con OG y NOD.⁸⁶

La mayoría de los pacientes de nuestro estudio se mostraron eutiroideos a lo largo del seguimiento debido a los diferentes tratamientos tiroideos aplicados. El tratamiento médico representó la forma más habitual de control de la enfermedad de Graves a lo largo del estudio (~91% de casos). Este porcentaje fue superior al registrado en otros centros hospitalarios europeos y japoneses (51% de casos) para control bioquímico de la tirotoxicosis.^{51,58} Si bien en nuestro estudio nos referimos al tratamiento médico tiroideo de forma global, es decir incluyendo fármacos antitiroideos y sustitutivos de hormonas tiroideas. El tratamiento con radio-iodo y la tiroidectomía se aplicaron de forma similar a la práctica habitual llevada a cabo en Reino Unido, pero de forma inferior a los estándares de los centros hospitalarios EUGOGO.⁵⁸

El 56% de nuestros pacientes fueron consumidores habituales de tabaco. El mecanismo por el cual el tabaco resulta especialmente nocivo en OG es desconocido. El tabaco representa el factor de riesgo modificable más importante en OG.^{212,213} Los pacientes fumadores con enfermedad de Graves tienen un riesgo 5 veces mayor de desarrollar OG que los no fumadores, así mismo el tabaco incrementa la severidad de la OG, siendo este efecto dosis-dependiente. Además, la respuesta al tratamiento es peor y más tardía en fumadores. También, en fumadores aumenta el riesgo de progresión de la OG después del tratamiento con radio-iodo.²¹⁴ Sin embargo, dejar de fumar sólo es una medida preventiva.

Estudios preliminares,^{86,215} han sugerido que los síntomas y signos clínicos de NOD no son siempre específicos y además, pueden no estar presentes en el momento del diagnóstico. Así mismo, los pacientes con NOD pueden presentar comorbilidades, haciendo complicado su diagnóstico. En el estudio multicéntrico realizado por EUGOGO en 2007, para estandarizar los criterios clínicos diagnósticos de NOD, no se objetivó un signo clínico *gold standard*. Un 75% de los pacientes con NOD presentaron una AV alterada, sugiriendo que una AV normal no excluía el diagnóstico de NOD. Por otra parte, la alteración de la visión de los colores se observó en el 77% de los ojos con NOD y la presencia de DPAR en un 45%, pero NOD fue bilateral en el 40% de los casos, por lo que un DPAR no siempre puede observarse en la exploración clínica. Otro signo muy específico de NOD fue el edema de papila,^{71,85} pero el aspecto del disco óptico fue anormal solo en el 56% de los casos. Esta variabilidad clínica pone de manifiesto la dificultad del diagnóstico de NOD.

En nuestro estudio no se encontraron diferencias significativas entre los sujetos controles y los pacientes del grupo OG respecto a la medida de la MAVC a nivel basal, pero si en el seguimiento a 6 meses ($p < 0,05$), y esto fue debido a que en tres ojos la AV mejoró por motivos no neuroftalmológicos (opacificación capsular tratada con laser-YAG, y cambios/ajustes en la refracción). La presencia de DPAR no se objetivó en ninguno de los casos y no se observaron diferencias significativas en el tamaño de la excavación papilar

entre casos y controles. Por lo tanto, nuestros pacientes desde el punto de vista clínico no mostraron en ningún momento del seguimiento signos sugerentes de NOD.

En este estudio, hemos evaluado la actividad clínica inflamatoria de la OG mediante la puntuación CAS.⁷² A nivel basal el 52,94% de nuestros pacientes con OG presentaron una puntuación de CAS ≥ 3 , este porcentaje se incrementó (67,74%) a lo largo del seguimiento sin diferencias significativas. Por tanto, siguiendo los criterios CAS, algo más de la mitad de nuestros pacientes se hallaban clínicamente activos. El curso natural de la OG se caracteriza por una fase inicial activa de deterioro progresivo que alcanzaría su pico máximo a los 6-24 meses, seguida de una fase estable de duración variable, a partir de la cual se produce una gradual y a menudo incompleta remisión de los síntomas.^{10,50} Sin embargo, el tiempo de evolución de la OG no es el parámetro más adecuado para determinar su grado de actividad clínica, aunque se le ha concedido un valor predictivo positivo del 76% y negativo del 70% para un tiempo de evolución inferior a 18 meses, en la respuesta al tratamiento inmunosupresor.³⁴ También, la validez del CAS para sopesar la actividad clínica de la OG ha sido demostrada para la respuesta al tratamiento inmunomodulador.³⁶ En este caso, CAS poseía un valor predictivo positivo del 80% y negativo del 64%, con una especificidad del 86% y una sensibilidad del 55%. Un problema del método CAS es que nos ofrece escasa información sobre la evolución en el tiempo de la actividad clínica de la OG, debido a que puntúa por igual todos sus parámetros y por otra parte, no contempla aspectos intermedios de los mismos.⁶⁶ En nuestro estudio los parámetros evolutivos de CAS, como son los cambios en la MAVC, en la exoftalmometría y en la presencia de diplopía, no se han incluido en el análisis estadístico de CAS a los 6 meses de seguimiento. Estos signos evolutivos de CAS denotarían más severidad que actividad.³⁶

Según EUGOGO,⁷¹ los parámetros clínicos de severidad de la OG, tales como la medida de la apertura palpebral, el grado de exoftalmos, la presencia de diplopía subjetiva y la afectación de los tejidos blandos orbitarios, se relacionaron con la presencia de NOD. En su serie, el 33 % de los ojos con

NOD no presentaron exoftalmos. La diplopía, sin embargo fue algo más frecuente, afectando al 80% de estos pacientes; aunque esta diplopía fue en la mayoría de los casos de presentación inconstante. La presencia de queratitis se manifestó en el 34% de los pacientes. En nuestro estudio y siguiendo los criterios de severidad de EUGOGO, la OG fue moderada-severa en el 82,35% de los casos. Además, el 12% de nuestros pacientes no presentaron exoftalmos, la diplopía fue menos frecuente manifestándose sólo en ~17% de los casos y la presencia de queratitis se objetivó en el 38,70% de los mismos.

La presión intraocular en los pacientes con Orbitopatía Graves

Nuestros resultados revelaron diferencias estadísticamente significativas entre sujetos controles y pacientes con OG respecto a la PIO en ppm ($p < 0,01$) y en supraducción ($p < 0,05$). No se observaron diferencias significativas entre la exploración basal y a 6 meses. Se objetivó una correlación alta y estadísticamente significativa entre los valores de PIO en ppm y en supraducción (r Spearman = 0,894, $p < 0,0005$). En concordancia con el aspecto funduscópico de la excavación papilar, ninguno de nuestros pacientes con OG cumplía criterios diagnósticos de glaucoma.

La prevalencia de HTO en los pacientes con OG se ha estimado en 5-24%, similar a la encontrada en nuestra serie (~19%), y esta prevalencia fue superior a la de la población general estimada en 1,9%.^{216,217} Esta HTO que se constata en los pacientes con OG obedece a varios mecanismos fisiopatológicos, siendo el aumento de la presión venosa episcleral por incremento de la presión intraorbitaria, secundaria al engrosamiento de los tejidos blandos de la órbita y/o la miopatía restrictiva, el mecanismo fundamental. Otros autores, la relacionaron con el depósito de mucopolisacáridos en la malla trabecular lo que reduciría el drenaje del humor acuoso.²¹⁸

El incremento de la presión intraorbitaria en OG secundaria al aumento de volumen de los tejidos blandos orbitarios, originaría la elevación de la PIO

en ausencia de una autodescompresión de la órbita y/o moldeamiento de sus paredes óseas. Diversos estudios^{60,89} demostraron un cambio significativo de la PIO después de la descompresión orbitaria en pacientes con OG, sugiriendo que los valores de PIO podrían reflejar indirectamente el valor de la presión intraorbitaria y en cierta medida reflejar la evolución de la OG. También, se ha reportado que en sujetos normales existía una variabilidad de la PIO en relación a las posiciones de la mirada,^{219,220} así en supraducción el rango de la PIO oscilaría de 0 a 7 mm Hg, y en la abducción de -3 a 1 mm Hg. En pacientes con miopatías restrictivas esta variabilidad sería mayor, con rangos de 1 a 15 mm Hg en supraducción y de 3 a 10 mm Hg en abducción. El incremento de la PIO en supraducción presentó una sensibilidad del 18% y una especificidad del 100% para discriminar pacientes con miopatía restrictiva.²²¹

Wessely²²² en 1918, fue el primero en describir la importancia del incremento de la PIO en supraducción en pacientes con OG. Estudios posteriores^{59,219,223} constataron un incremento de la PIO (rango: 1-15 mm Hg) en supraducción en el 60-100% de pacientes con OG, similar al porcentaje encontrado en nuestra serie (72%). La miopatía restrictiva del RI impediría su relajación, comprimiendo el globo ocular contra el resto de estructuras orbitarias. Cuando su antagonista empuja el globo ocular hacia arriba, se incrementa la congestión orbitaria, la presión venosa episcleral y la PIO de forma momentánea (Fig. 52). Apoyando esta idea, se ha descrito en un paciente con OG un compromiso transitorio del nervio óptico con pulsación espontánea de la arteria central de la retina en supraducción con PIO de 54 mm Hg.²²⁴ También, se ha demostrado que la recesión del músculo RI o la inyección de toxina botulínica en el mismo, podría reducir la PIO en ppm y en la mirada superior en OG.^{60,89,225}

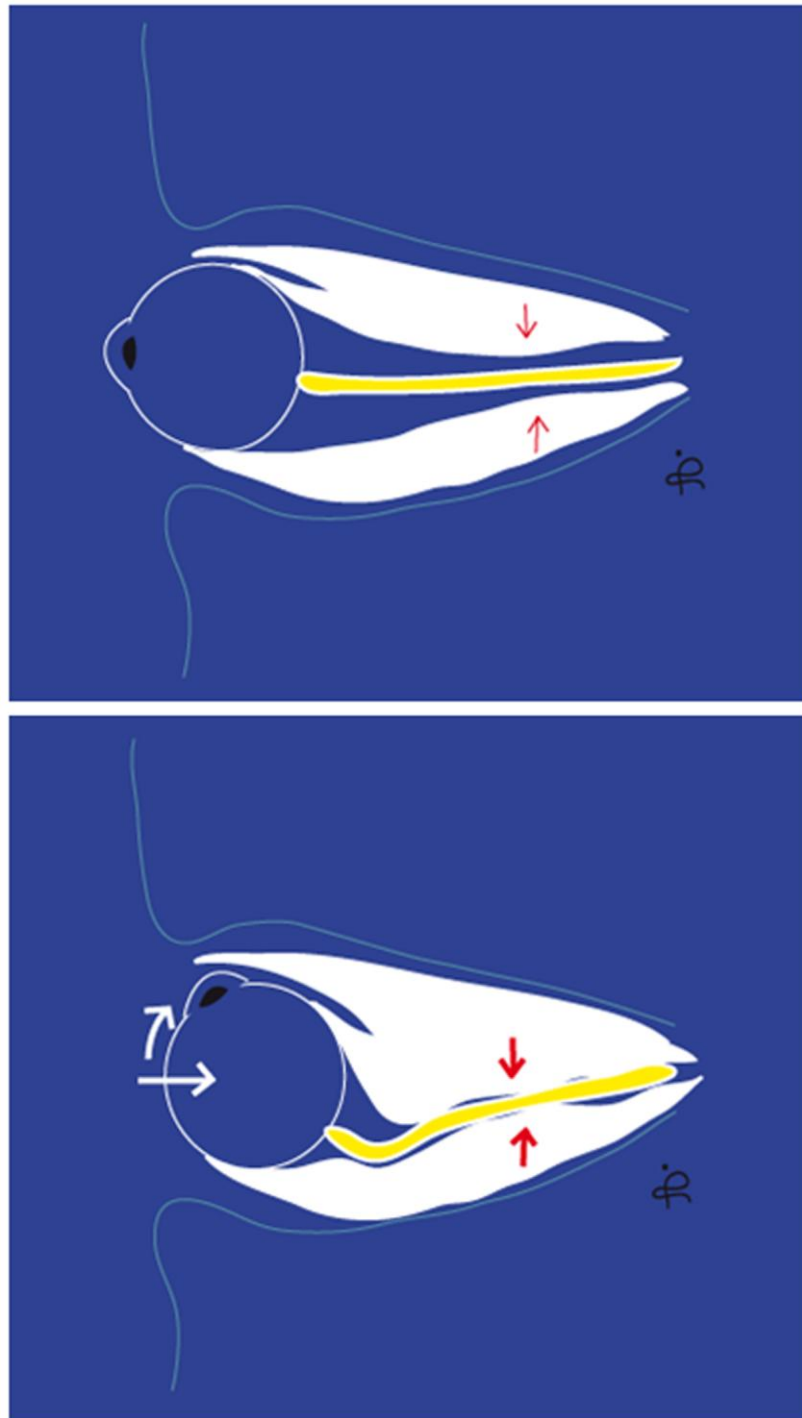


Figura 52. Esquemas de compresión y retropulsión del globo ocular y nervio óptico en supraducción en OG. Incremento de la presión intraorbitaria secundaria a la miopatía restrictiva (Esquemas Irene Parra).

Una consideración a tener en cuenta en los pacientes con OG, es que la medida de la PIO en ppm podría estar falsamente incrementada, debido a una incorrecta posición del globo ocular respecto al tonómetro de aplanación, no exactamente situado en ppm sino levemente elevado, lo que explicaría en parte las diferentes prevalencias de HTO respecto a la población general.^{60,226} Otro error de medida, en supraducción, puede venir dado por el mayor espesor de la córnea periférica.²²⁷

En nuestra serie, ningún paciente presentó un daño glaucomatoso del disco óptico, a pesar de que ~19% fueron catalogados como hipertensos oculares. La incidencia de glaucoma primario de ángulo abierto (GPAA) en OG es controvertida. Estudios preliminares reportaron valores de incidencia que oscilaron de 0,8 a 13,5%.^{60,89,216,226,228,229} Sin embargo, el daño glaucomatoso generalmente no se objetiva en la OG, aunque la mayoría de estudios publicados son transversales o con seguimientos cortos.²³⁰

ANÁLISIS DEL NERVIÓ ÓPTICO MEDIANTE PERIMETRÍA HUMPHREY, TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA Y POTENCIALES EVOCADOS VISUALES MULTIFOCALES

La NOD está considerada como una neuropatía óptica de tipo compresivo, debida fundamentalmente al incremento de volumen de los MOEs, y aumento de la presión sobre el nervio óptico en el ápex orbitario.^{86,168,231} El nervio óptico es más vulnerable a la compresión en el ápex, debido a que en esta zona tiene menor movilidad por hallarse más próximo y rodeado de las paredes óseas orbitarias. La NOD representa la complicación más importante de la OG, aunque su incidencia es baja (5-10%).^{87,232}

El diagnóstico clínico de NOD, por todo lo comentado previamente, está sujeto a ciertas dificultades. Además, los cambios orbitarios y los síntomas visuales pueden ser variables e inespecíficos y los pacientes pueden no apercibirse de su pérdida visual hasta que no se manifiesten graves cambios. También, la presencia de NOD puede ser subclínica y hallarse enmascarada por otros signos obvios de congestión orbitaria. Ante la sospecha de una lesión del nervio óptico sin pruebas clínicas concluyentes recurriremos a análisis funcionales y morfológicos. Diferentes estudios han mostrado una alta sensibilidad diagnóstica de los test electrofisiológicos, principalmente el electrorretinograma *pattern* y el PEV tipo *flash* y *pattern reversal*, para detectar o confirmar una disfunción del nervio óptico. Los estadios precoces de una neuropatía óptica compresiva son en general reversibles, sugiriendo una fase de "stress celular" de las CGRs más o menos prolongada antes de que se activen los mecanismos irreversibles de muerte celular (apoptosis). En este sentido es importante, ser capaces de detectar clínicamente cambios precoces en la afectación del nervio óptico, antes de que se instaure un daño axonal irreversible, con el objetivo de poder instaurar una terapia adecuada que pueda reducir o evitar la activación de los mecanismos de muerte celular de las CGRs.

Los PEV mf son una técnica perimétrica relativamente reciente que nos dan información topográfica del estado de la vía óptica y que pueden ser útiles para la detección de defectos precoces en diferentes patologías que afectan al nervio óptico. Así, en este estudio, hemos investigado la presencia de cambios subclínicos en la afectación del nervio óptico en pacientes con OG, sin síntomas ni signos clínicos sugerentes de NOD, mediante PEV mf . Hemos evaluado el posible efecto compresivo del nervio óptico en la OG y su repercusión en los diferentes parámetros de los PEV mf . También, hemos establecido relaciones entre las anomalías detectadas por los PEV mf y aquellas observadas en la exploración clínica de los pacientes, en la perimetría Humphrey y OCT.

Perimetría Humphrey

Atendiendo a los índices campimétricos, nuestros resultados en la exploración basal no revelaron diferencias significativas entre sujetos controles y pacientes con OG respecto a la DM, pero si a 6 meses ($p < 0,05$), cuando se registraron menos CV con cambios significativos en la DM. Asimismo, en los valores de la DSM también obtuvimos diferencias significativas en ambas exploraciones ($p < 0,05$). En el análisis de la DT, y siguiendo criterios diagnósticos *cluster*, un 22% de los ojos presentaron escotomas visuales significativos a nivel basal, sin cambios estadísticamente significativos a 6 meses ($p < 0,05$). En conjunto, estos resultados indican la importante variabilidad y fluctuación de los diferentes parámetros de la perimetría Humphrey en pacientes con OG y la dificultad de su interpretación clínica.

Estudios preliminares han demostrado que la mayoría de los pacientes con signos clínicos de NOD presentaban defectos evidentes de CV, aunque también hay que considerar que en un tercio de estos mismos pacientes la exploración del CV fue normal.^{66,71} Estos defectos campimétricos en OG, se han interpretado como un signo precoz de afectación del nervio óptico, incluso en presencia de AV normal.^{86,233} Los patrones campimétricos de pérdida de función

visual fueron variables. Trobe et al.⁸⁵ demostraron escotomas centrales con o sin defectos arciformes inferiores mediante perimetría cinética en pacientes con NOD. Dickinson et al.⁶⁶ reportaron que los defectos de CV más frecuentemente hallados en NOD incluían escotomas relativos centrales, paracentrales y/o inferiores. La presencia de escotomas arciformes o depresiones periféricas no asociados a escotomas centrales diferenciaría NOD de la mayoría de los casos de GPAA, en los cuales los escotomas centrales son inusuales en las fases precoces de la enfermedad.²³⁴ Sin embargo, diversas alteraciones campimétricas también se han reportado en pacientes con enfermedad de Graves sin OG con AV normal.^{85,233}

En nuestro estudio, los defectos campimétricos que presentaron un 22% de los ojos, atendiendo a criterios diagnósticos cluster, fueron difusos, sin patrón glaucomatoso o compresivo y topográficamente no reproducibles a los 6 meses (Fig. 53). Por lo tanto, se puede afirmar que estos defectos no pueden atribuirse a lesiones subclínicas del nervio óptico, sino más bien serían intrínsecos a la dificultad e incomodidad para la realización de la campimetría y secundarios a los cambios de la anatomía y fisiología de la superficie ocular y de la órbita.

El valor diagnóstico de la perimetría Humphrey para el diagnóstico de NOD es ciertamente discutible. Los defectos campimétricos detectados con esta técnica pueden ser debidos tanto a cambios compresivos del nervio óptico, neuropatía óptica glaucomatosa u otras patologías asociadas (catarata, maculopatía) como a cambios no asociados a patología del nervio óptico, tales como la deficiente realización de la prueba por el efecto aprendizaje, mayor exposición de la superficie ocular, reducción del parpadeo y/o patología ocular asociada.

Una alta prevalencia de defectos campimétricos en la OG posiblemente estaría asociada al disconfort propio de las alteraciones de la superficie ocular debidas a la exposición corneo-conjuntival, que pueden ser erróneamente interpretados como disfunción evidente del nervio óptico. Así, las fluctuaciones en los defectos campimétricos que experimentan los pacientes con OG en

PEA, tendrían que ser cautelosamente evaluadas.^{66,217,235} La monitorización de la NOD únicamente mediante PEA, por estos motivos, es poco precisa. Por otra parte, también es difícil extraer conclusiones significativas de la exploración campimetría, ya que estos pacientes presentan con cierta frecuencia comorbilidades asociadas, tales como glaucoma, catarata y maculopatía en relación con la edad,²³⁶ lo que añadiría mayor dificultad a la interpretación de los resultados del CV.

MacKeag et al.⁷¹ han reportado anomalías campimétricas en el 71% de ojos con NOD utilizando bien perimetría cinética Goldman o PEA. Forte R et al.¹³⁴ han descrito defectos no glaucomatosos de CV en el 73,3% de pacientes con OG e HTO mediante PEA, el 91,7% de los cuales presentaron discos ópticos normales. Recientemente, Labonia et al.²³⁷ detectaron defectos campimétricos mediante PEA, en el 70% de pacientes con OG de reciente diagnóstico sin signos clínicos o radiológicos de NOD. En estos pacientes con OG, la proporción de alteraciones del CV se incrementaba significativamente para un CAS ≥ 3 , mientras que no se observaron correlaciones significativas con el grado de exoftalmos.

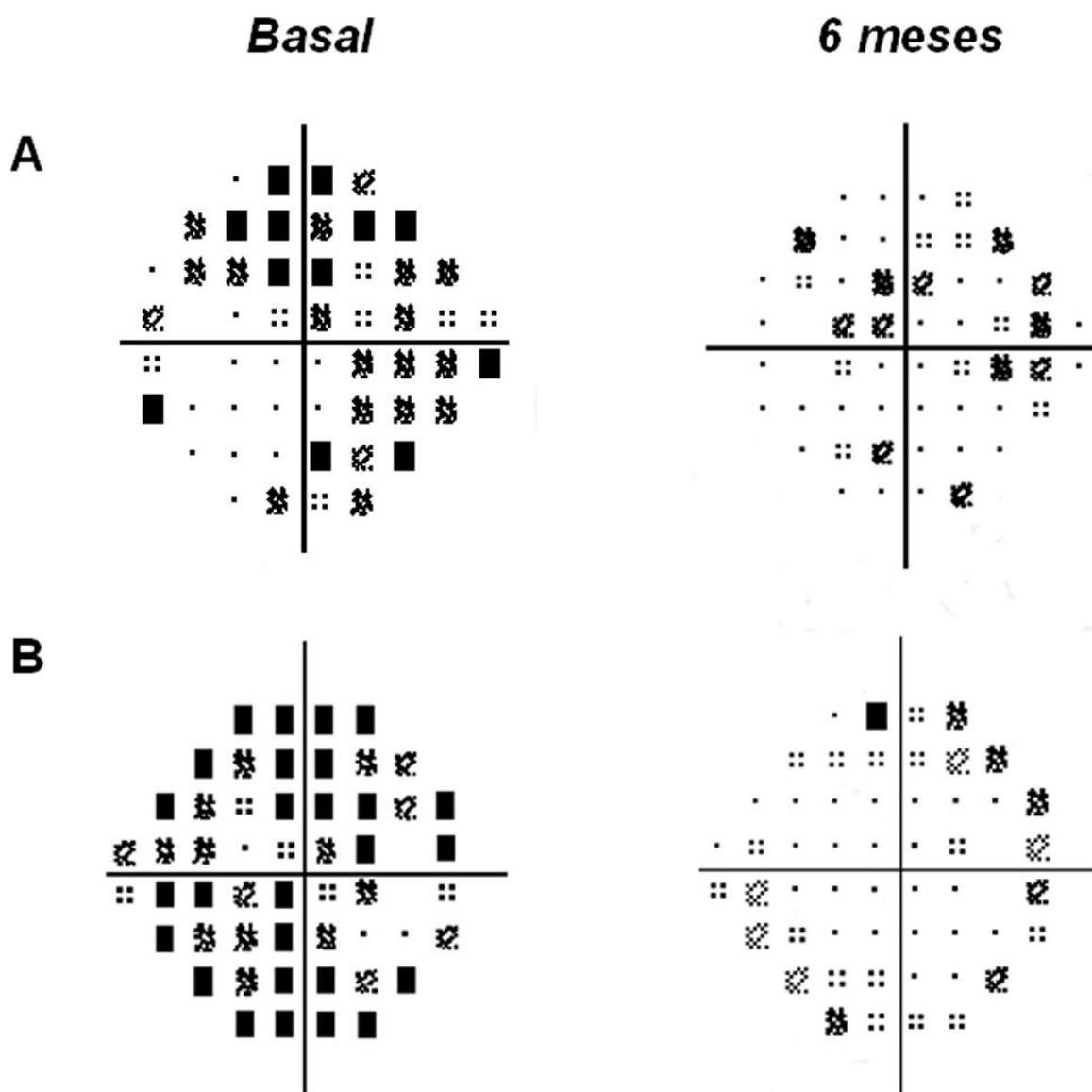


Figura 53. Dos ejemplos de las alteraciones campimétricas observadas en pacientes que presentaban PEVmf dentro de la normalidad (registros basales y a seis meses, no mostrados aquí), en los que se aprecia una gran variabilidad en los resultados de los CV a los seis meses de seguimiento respecto a la campimetría basal.

Tomografía de Coherencia Óptica

Nuestros resultados no han revelado diferencias estadísticamente significativas entre los sujetos controles y pacientes con OG respecto al espesor medio total de la CFNR y al espesor medio de la CFNR de los diferentes cuadrantes, calculados mediante OCT. No se observaron correlaciones significativas entre las variables de OCT y los datos clínicos.

Ha sido demostrado en diversos estudios que la OCT es una técnica diagnóstica objetiva que permite detectar neuropatía óptica mediante la evaluación de la CFNR.^{101,112} Varios autores demostraron que en GPAA y en la neuropatía óptica compresiva, la pérdida de la CFNR precede a los defectos del CV con moderada sensibilidad y alta especificidad.^{101,112,238,239,240} Así mismo, se ha reportado una importante relación topográfica entre las pruebas estructurales, como la OCT y funcionales, como la PEA y los PEV, en la evaluación de varias enfermedades del nervio óptico.

Sólo existe un estudio publicado que evalúe el espesor de la CFNR mediante OCT en pacientes con OG. Forte R et al.¹³⁴ estimaron una reducción del espesor medio total de la CFNR en el 23,3% de pacientes con OG e HTO en relación con el grupo de sujetos controles, pero este adelgazamiento no fue estadísticamente significativo. En comparación con el grupo de pacientes con GPAA, estos pacientes con HTO mostraron espesores de la CFNR significativamente mayores. En todos nuestros pacientes del grupo OG, con y sin HTO, la OCT no ha detectado reducción del espesor de la CFNR y ha descartado la presencia de daño axonal establecido.

En nuestra serie, los índices campimétricos (sólo la DSM) mostraron una correlación débil estadísticamente significativa con el espesor medio de la CFNR calculado mediante OCT. El grupo de pacientes con OG e HTO del estudio de Forte¹³⁴ presentaron defectos campimétricos difusos no glaucomatosos en el 73,3% de los ojos, mientras que una reducción del espesor medio de CFNR se objetivó sólo en el 23,3%, encontrándose una débil correlación significativa entre los defectos campimétricos y el espesor medio de la CFNR en OCT. En el grupo de pacientes con GPAA esta correlación fue alta

y muy significativa. Así mismo, reportaron una excavación glaucomatosa del disco óptico en el 8,3% de sus pacientes con OG e HTO, y una neuropatía óptica compresiva diagnosticada con TC y asociada a una apariencia normal del disco óptico en el 3,3% de estos pacientes.

La reducción del espesor de la CFNR en OG, podría sugerir bien un GPAA u otro tipo de neuropatía óptica. En GPAA la reducción del espesor sería difusa con un pico de adelgazamiento en los cuadrantes superior e inferior, mientras que en la neuropatía óptica compresiva el adelgazamiento de la CFNR se relacionaría con el lugar de la compresión. Sin embargo la OCT no es capaz de diferenciar la reducción de la CFNR debida a GPAA del adelgazamiento ocasionado por otras formas de neuropatía óptica compresiva.

Potenciales Evocados Visuales Multifocales

Nuestros resultados, mediante los PEV mf , revelaron diferencias estadísticamente significativas entre sujetos controles y pacientes con OG respecto a diferentes parámetros: 1) en el análisis interocular y monocular de amplitudes ($p < 0,05$), 2) en el análisis interocular y monocular de latencias ($p < 0,05$), y 3) en el análisis combinado de amplitudes y latencias ($p < 0,0005$).

Así mismo y utilizando criterios diagnósticos *cluster*, a nivel basal en el grupo OG se detectaron defectos en un 14% de los ojos en el análisis interocular y monocular de amplitudes, en un 28% de los ojos en el análisis interocular y monocular de latencias y en un 36% de los ojos en el análisis combinado de amplitudes y latencias del PEV mf . Únicamente se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambas exploraciones, basal y a 6 meses, en el análisis interocular y monocular de amplitudes, atribuibles fundamentalmente a la variabilidad intrínseca de los cambios subclínicos del nervio óptico en esta patología. En la *Tabla 12* mostramos un resumen de los análisis de los diferentes parámetros del PEV mf .

En concordancia con estudios preliminares, hemos detectado que el análisis interocular del PEV mf fue más sensible que el análisis monocular (*Tabla 12*). El análisis monocular del PEV mf muestra una sensibilidad diagnóstica limitada debido a la alta variabilidad interpoblacional de los valores de las amplitudes y latencias,^{158,241} pero utilizando criterios diagnósticos *cluster* podemos mejorar la especificidad de este análisis.^{205,242} En este sentido, se prefiere utilizar el análisis interocular, ya que está basado en su alta sensibilidad para detectar cualquier asimetría en las amplitudes y latencias interoculares del PEV mf . Más recientemente, la utilización combinada del análisis interocular y monocular de las respuestas del PEV mf sirve para incrementar la sensibilidad y especificidad de la prueba, tal como ha sido publicado por el grupo de Hood et al.^{243,244}

Tabla 12. Alteraciones de los análisis del PEV mf en los pacientes con OG

	Pacientes	Ojos
<i>Amplitudes (análisis interocular)</i>		
Basal	6 (18,18%)	8 (12,31%)
A 6 meses	8 (26,67%)	9 (15,26%)
<i>Amplitudes (análisis monocular)</i>		
Basal	2 (6,07%)	2 (3,08%)
A 6 meses	2 (6,67%)	3 (5,09%)
<i>Amplitudes (análisis interocular y monocular)</i>		
Basal	7 (21,22%)	9 (13,84%)
A 6 meses	8 (26,67%)	10 (16,95%)
<i>Latencias (análisis interocular)</i>		
Basal	9 (27,28%)	9 (13,85%)
A 6 meses	7 (23,34%)	7 (11,87%)
<i>Latencias (análisis monocular)</i>		
Basal	8 (24,25%)	13 (20%)
A 6 meses	6 (20%)	9 (15,26%)
<i>Latencias (análisis interocular y monocular)</i>		
Basal	13 (39,4%)	18 (27,7%)
A 6 meses	11 (36,67%)	15 (25,4%)
<i>Amplitudes y latencias (análisis combinado)</i>		
Basal	17 (51,52%)	23 (35,39%)
A 6 meses	16 (53,34%)	22 (37,29%)

Datos en porcentajes. Prueba de McNemar.

Nuestro estudio, es el primero en evaluar mediante los PEV mf la función del nervio óptico en pacientes con OG, si bien existen numerosos trabajos

previos publicados basados en la evaluación mediante PEVc. Así se ha descrito que en la OG, los PEVc constituyen una herramienta válida para el diagnóstico precoz y monitorización de NOD.¹⁴⁷ En la *Tabla 26* mostramos una relación de los estudios publicados en OG mediante los PEVc.

Tabla 26. Estudios de la función del nervio óptico en OG mediante PEVc

1º Autor	Nº pacientes	Estatus tiroideo	Patrón de estimulación	Amplitud (μ v)	Latencia (ms)
Bobak (1988)	7 OG	—	<i>Pattern reversal</i>	—	87,7% alargadas
Neigel (1988)	58 NOD 60 controles	6 eut, 51 hiper, 1 hipo	—	—	94% alargadas
Batch (1990)	1 OG severa y progresiva	eutiroideo reciente	<i>Pattern reversal</i>	—	recuperación trat.corticoideo
Setala (1992)	5 OG, 7 NOD descompresión y 3 radioterapia	—	<i>Pattern reversal</i>	—	N ₆₀ alargadas en NOD y P ₁₂₀ en NOD descompresión
Tsaloumas (1994)	8 NOD	eutiroideos	<i>Pattern reversal/Flash</i>	reducidas	P ₁₀₀ alargada
Spaeda (1997)	50 OG	eutiroideos	<i>Pattern reversal</i>	80% reducidas	31% alargadas
Salvi (1997)	88 OG 29 controles	41 eut, 37 hiper, 8 hipo, 2 sin filiar	<i>Pattern reversal</i>	P ₁₀₀ reducidas	P ₁₀₀ alargadas. No diferencias entre estatus tiroideos
Ambrosio (2003)	15 OG 14 OG HTO 14 NOD	—	<i>Pattern reversal</i>	100% NOD reducidas	P ₁₀₀ alargada en OG con HTO y en NOD
Acarouglu (2003)	16 OG 15 controles	eutiroideos	<i>Pattern reversal</i>	—	P ₁₀₀ alargada
Pawlosky (2006)	15 OG 12 controles	eutiroideos	<i>Pattern reversal</i>	P ₁₀₀ reducidas	P ₁₀₀ N ₇₅ alargadas

Neigel et al.⁸⁶ han mostrado alteraciones de los PEVc en el 94% de pacientes con NOD. En este sentido, otros autores han reportado una

recuperación de la latencia P_{100} tras tratamiento en OG.^{245,246} Setälä et al.¹⁵² han observado un retraso de la latencia N_{60} en pacientes con y sin signos clínicos de NOD y de la latencia P_{120} en pacientes con NOD. Tsaloumas et al.¹⁴⁷ han reportado una reducción de las amplitudes y retrasos de las latencias mediante PEVc en NOD.

Así mismo, varios estudios han demostrado una afectación subclínica del nervio óptico en OG mediante los PEVc. Spadea et al.¹⁵⁶ han descrito una reducción de las amplitudes y cambios en las latencias en pacientes con OG sin evidencia clínica de NOD, con AV normal y diferentes grados de severidad. También, se han descrito retrasos de la latencia P_{100} con amplitudes normales en el 17-24% de pacientes con OG sin signos clínicos de NOD.^{154,155,247} Ambrosio et al.¹⁵¹ han demostrado latencias alargadas en OG e HTO y en NOD, con amplitudes más reducidas en NOD. McKeag et al.⁷¹ ratificó la gran especificidad de los PEVc en el diagnóstico de NOD.

El retraso en las latencias son un hallazgo típico de las alteraciones de la conducción del nervio óptico;^{144,248} sin embargo, en pacientes con disfunción tiroidea de reciente diagnóstico y sobre todo si son mayores de 60 años, estos retrasos han de ser interpretados con cautela.²⁴⁹⁻²⁵¹ A diferencia de otros estudios,²⁵²⁻²⁵⁵ Salvi et al.¹⁵⁵ no observaron influencias de la edad y del estatus tiroideo sobre las amplitudes y latencias en los PEVc.

Los PEVc, aunque representan la técnica de registro de PEV más habitual en los servicios de neurooftalmología, tienen importantes limitaciones. Aproximadamente el 65% de la respuesta cortical evocada visual generada está producida por la estimulación de los 2º centrales del CV,¹⁵⁷ no da información espacial y están sujetos a una gran variabilidad interindividual,^{158,256,257} por lo que su uso es limitado para la localización y monitorización de los defectos del CV.^{161,167,258} A diferencia de los PEVc, los PEVmf proporcionan información espacial y detallada de la integridad de la vía visual, en un CV de hasta 32º. Klistner et al.²⁵⁹ han descrito las diferencias clínicas más importantes entre PEVc y PEVmf en un estudio llevado a cabo en pacientes neuritis óptica y que resumimos en la *Tabla 27*.

Tabla 27. Diferencias entre los registros PEVc y PEVmf en Neuritis Óptica

	PEVc	PEVmf
Influencia central/ periferia	Central	Periférica-central
Amplitud.Variabilidad interindividual	35%	19%
Variabilidad inter-test	42%	17%
Análisis	No algoritmo escalado	Si algoritmo escalado
Tamaño del estímulo	60' (3-6º excentricidad) misma frecuencia espacial	Escalados magnificación cortical (1,2º...≥7º)
Tipo de onda	onda P-100	Varias formas de onda
Latencias/Variabilidad interindividual/Ojo no afecto	6%	4,5%
Amplitud % anormalidad	54%	70%

Los defectos de amplitud del PEVmf observados en nuestros pacientes con OG durante un periodo de seguimiento de seis meses, fueron pequeños y no reproducibles, sugiriendo que la disfunción axonal de las CGRs fue variable, fluctuante y transitoria. Hood et al.²⁰⁹ han reportado que en la neuropatía glaucomatosa, la reducción de las amplitudes del PEVmf estuvo relacionada con la pérdida definitiva de la función de las CGRs, y por ello guardó una relación lineal con los defectos de la perimetría Humphrey. Sin embargo, en nuestro estudio no hemos encontrado una correlación significativa entre las amplitudes de los PEVmf y los valores de los índices campimétricos, ni tampoco una correspondencia topográfica entre los escotomas detectados en el PEVmf y en la PEA. En este sentido, a diferencia de lo que ocurre en la neuropatía glaucomatosa, en la neuropatía óptica compresiva subclínica que presentaban nuestros pacientes con OG no se ha producido una neurodegeneración irreversible de las CGRs. Esta hipótesis fue validada por la normalidad del espesor de la CFNR en la OCT. Los cambios significativos de las latencias detectados en un importante porcentaje de nuestros pacientes indicarían que las CGRs sufren por diferentes mecanismos fisiopatológicos un

stress neuronal relativo que no se traduce en la activación de los mecanismos de muerte celular y que son cambios esencialmente reversibles. Todos estos hallazgos nos sugieren que los mecanismos lesivos sobre el nervio óptico en la OG debido a HTO y/o compresión tienen un carácter fluctuante en el tiempo, localización e intensidad, lo que permitiría la recuperación neuronal mientras no cambie la naturaleza del estímulo lesivo de forma significativa.

Estudios previos han revelado que tanto los PEV mf como los PEV c pueden detectar importantes cambios de las latencias en las neuropatías ópticas compresivas.^{151,152,156,164,170,246} Nuestros resultados concuerdan con los estudios preliminares que han descrito cambios en las latencias en pacientes con OG sin signos clínicos de NOD, sugiriendo una disfunción subclínica del nervio óptico. Se han propuesto dos mecanismos fisiopatológicos fundamentales que explicarían el daño sobre el nervio óptico en las neuropatías compresivas, principalmente relacionados con la compresión directa o indirecta del nervio óptico y/o de su aporte sanguíneo, en relación con el engrosamiento muscular y las limitaciones anatómicas de las paredes óseas orbitarias y el septum palpebral, excepcionalmente se produce el estiramiento del nervio óptico.^{52,81-83} Los retrasos de las latencias de las respuestas de los PEV se han atribuido a la disrupción reversible de la conducción nerviosa saltatoria en la porción mielinizada de los axones de las CGRs.²⁶⁰⁻²⁶² En un modelo experimental de neuropatía compresiva periférica²⁶³ ha sido demostrada una disrupción anatómica de los nódulos de Ranvier con la consiguiente desmielinización axonal. También, se ha propuesto que el proceso isquémico podría relacionarse con la infiltración plasmocitaria y linfocítica perivascular en la OG, aunque esta hipótesis habría que validarla en estudios futuros.²⁶⁴

En nuestro estudio no hemos encontrado correlaciones significativas entre las latencias de los PEV mf y los datos de la evaluación clínica de nuestros pacientes. Estos hallazgos concuerdan con estudios previos que han reportado una gran discrepancia y variabilidad entre los resultados de los PEV y las variables clínicas.¹⁵²⁻¹⁵⁵ Sin embargo, los cambios en las latencias de los PEV mf si que se correlacionaron significativamente con la PIO en ppm y en

supraducción, sugiriendo cambios directos o indirectos en la función del nervio óptico en relación con las variaciones de la PIO según la posición del globo ocular.

Las variaciones posturales de la PIO por aumento de la presión venosa episcleral son debidas fundamentalmente a los cambios hidrostáticos orbitarios.²⁶⁵⁻²⁶⁷ En los pacientes con OG el incremento de la PIO en decúbito puede ser de mayor intensidad que en sujetos normales dadas las características hemodinámicas de la órbita donde el drenaje venoso estaría ya comprometido. Así mismo, determinadas situaciones como por ejemplo la presencia del fenómeno/reflejo de Bell durante el sueño podrían implicar un mayor aumento de la presión venosa episcleral debido a la miopatía restrictiva inherente a la OG (Fig. 54). Entonces, la afectación del nervio óptico en un alto porcentaje de pacientes se produciría fundamentalmente por un incremento de la compresión mecánica y/o vascular del nervio óptico en supra/abducción y por el aumento de la PIO más o menos sostenido, lo que podría intensificar el daño inherente a la compresión directa del nervio óptico. En este sentido es necesario plantear estudios longitudinales a más largo plazo para evaluar el impacto de la HTO en este grupo de pacientes con OG, el riesgo relativo de desarrollar una neurodegeneración glaucomatosa o compresiva del nervio óptico y la necesidad de instaurar un tratamiento preventivo específico.

La perimetría Humphrey está considerada como la prueba *gold standard* para detectar y monitorizar daño funcional del nervio óptico en la neuropatía glaucomatosa y las neuropatías compresivas. Sin embargo, la PEA es una prueba psicofísica subjetiva, y en pacientes poco colaboradores y mayores muchas veces registra bajos índices de fiabilidad. Además, sabemos que muchas veces la lesión de las CGRs debe ser importante (al menos 25-50%) para que se detecten defectos campimétricos consistentes en la PEA.²⁶⁸⁻²⁶⁹

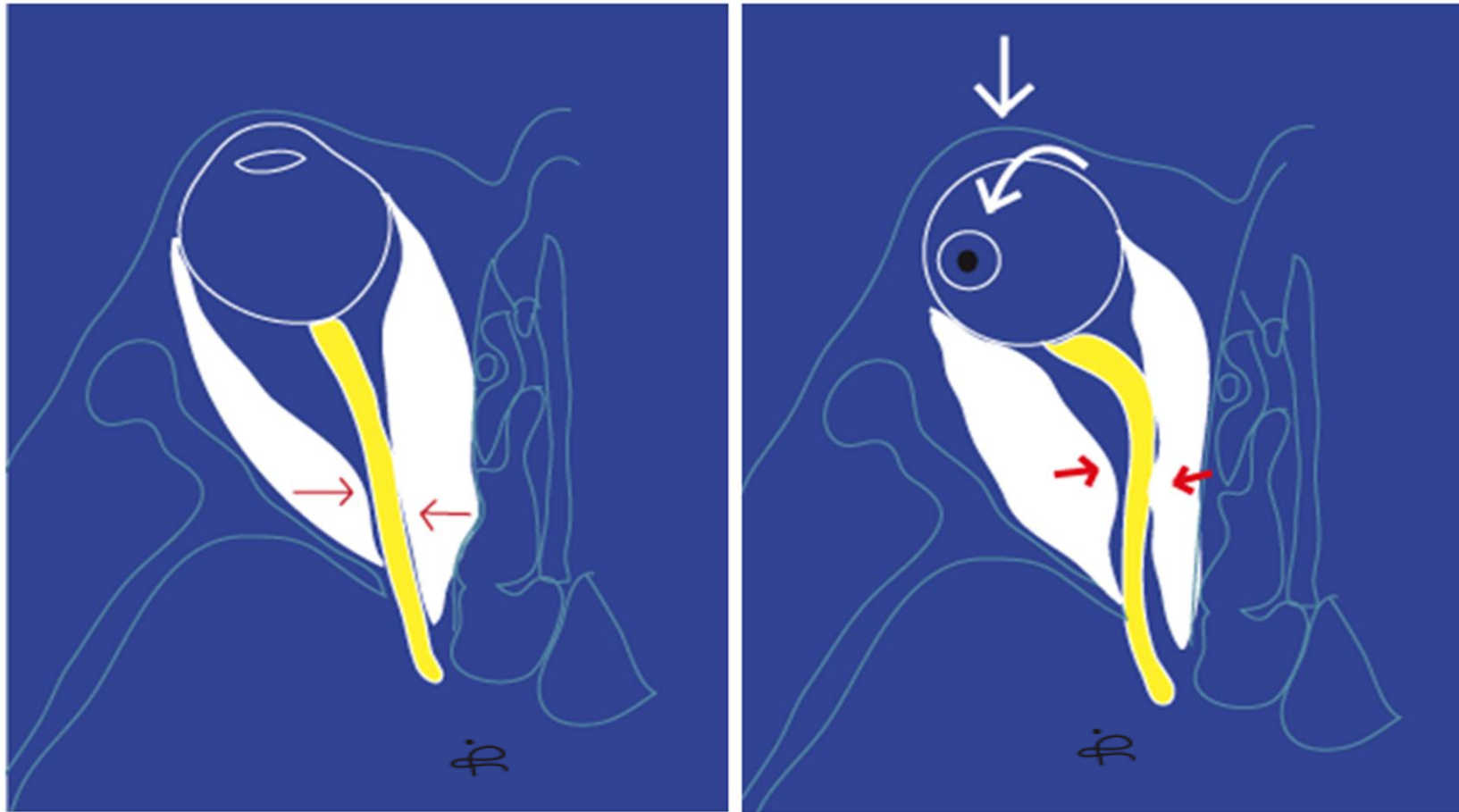


Figura 54. Esquemas de compresión y retropulsión del globo ocular y nervio óptico en relación con el reflejo de Bell en OG (Esquemas Irene Parra).

Estudios previos^{161,206,209,251,270} han demostrado que existe una relación lineal entre la disminución de sensibilidad de la perimetría Humphrey y los PEV en el glaucoma y la NOIA²⁰⁹. En otros trabajos,^{164,170,171} también se ha descrito una buena correlación entre la PEA y los PEV en pacientes con neuropatías ópticas compresivas de tipo tumoral, mostrando una sensibilidad del 88% y una especificidad del 100%. Los cambios de amplitudes del PEV se correspondieron topográficamente con los defectos campimétricos mientras que los retrasos de las latencias se observaron en las zonas adyacentes a aquéllas con una marcada reducción de la amplitud,¹⁶⁴ sugiriendo que las latencias pueden ser más útiles para el diagnóstico diferencial de los diferentes tipos de neuropatía óptica, mientras que las amplitudes nos ayudarían en la monitorización del curso clínico evolutivo de estos pacientes. Salvi et al.¹⁵⁵ mediante PEVc establecieron correlaciones significativas entre PEA siguiendo criterios *cluster* y latencias en pacientes con OG sin signos clínicos de NOD, demostrando que el 50% de los ojos con latencias alargadas presentaban también defectos campimétricos.

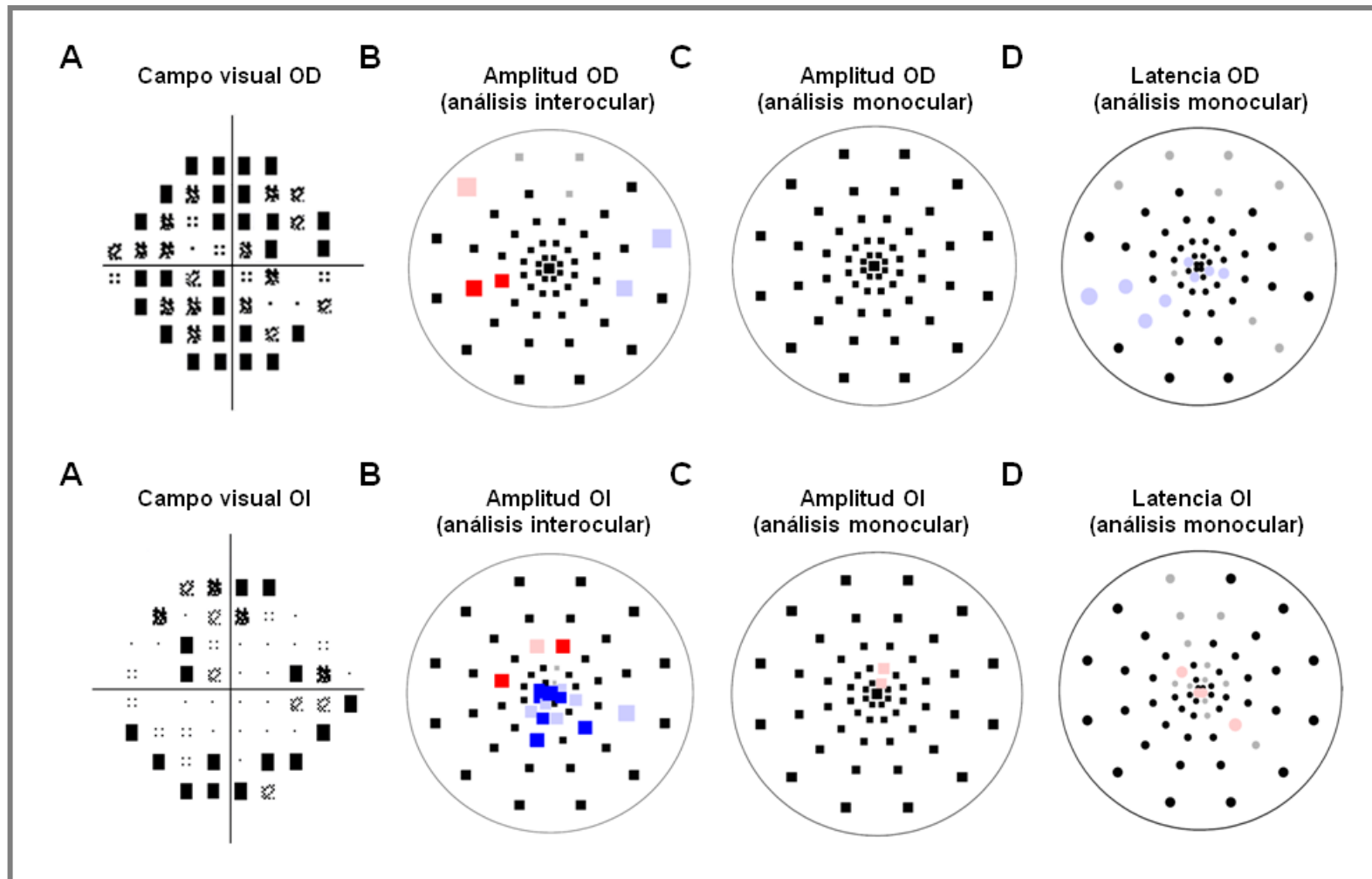
En la *Tabla 28* se muestra una relación de las ventajas de cada una de estas técnicas, PEV mf y PEA, para el diagnóstico del glaucoma.

Tabla 28. Relación de las ventajas relativas de los PEV mf y PEA en glaucoma

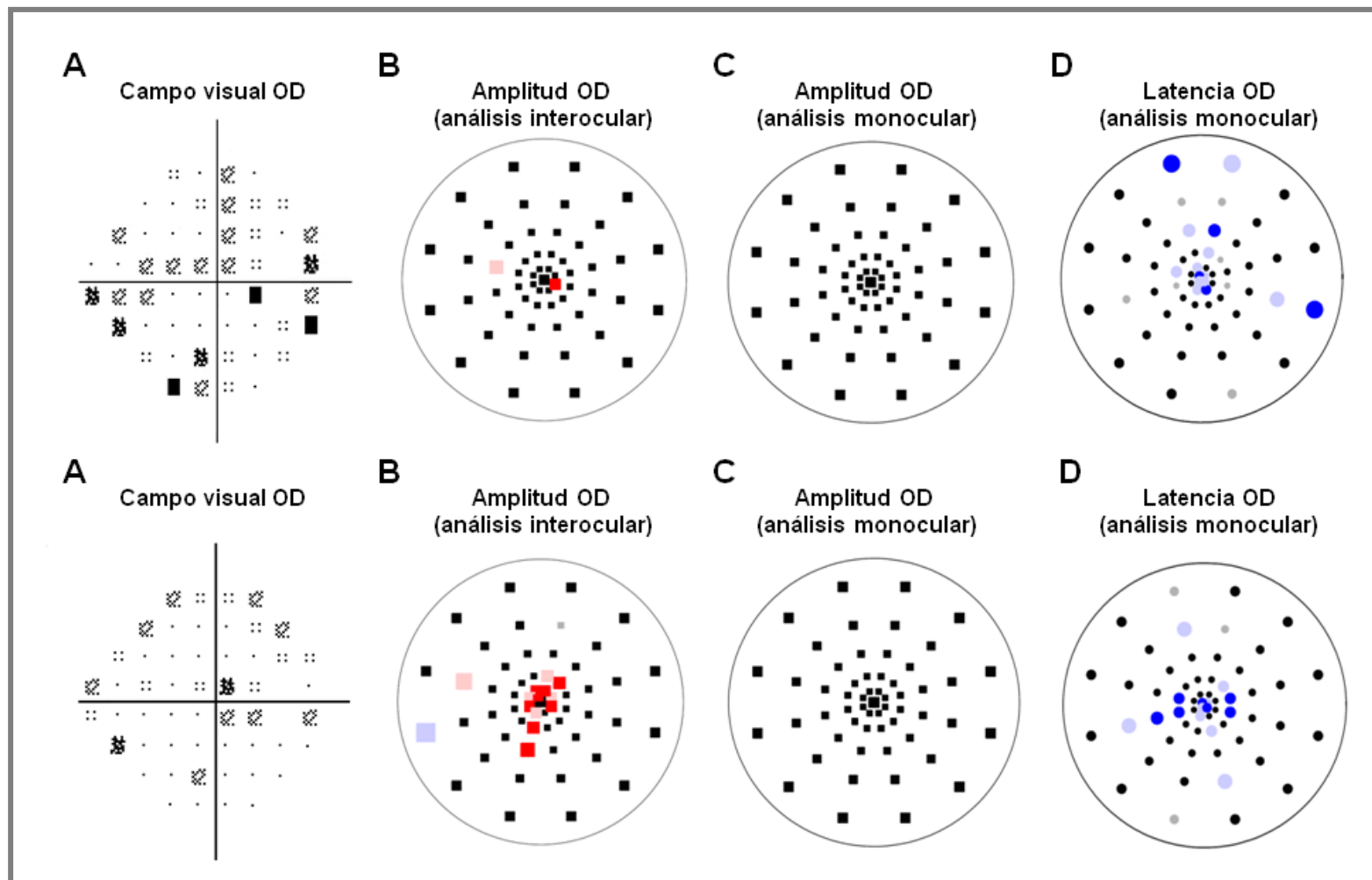
	PEV mf	PEA
Confianza en el test	Cuestionable o no fiable PEA	PEV mf cuestionable (SNR pequeño, ruido, ondas α)
Tamaño de la señal PEV mf	PEV mf grande (alto SNR)	PEV mf muy pequeño (bajo SNR)
Tipo de daño	Daño leve unilateral	Daño extenso y/o bilateral
Tamaño defecto/ localización	Defectos pequeños centro CV	Defectos relativamente pequeños en la periferia
Latencia	Cambios grandes de latencia	No detecta cambios
Tiempo del test	Tiempo ilimitado del test	Tiempo limitado del test

En estudios de glaucoma se ha demostrado una concordancia alta de ~80% entre ambas pruebas, PEA y PEV mf , indicando que el PEV mf es capaz de visualizar los mismos defectos del CV detectados en la PEA y además, en un alto porcentaje de pacientes, puede detectar otras lesiones perimétricas precoces no observables por las técnicas psicofísicas estándar.²⁷⁰ En este sentido, en los pacientes en los que la SNR es muy alta, los análisis interoculares del PEV mf son mucho más sensibles.²⁷⁰ La perimetría Humphrey detecta peor los defectos centrales de CV, debido a que tiene una resolución espacial baja en esta localización.¹⁶⁵ Sin embargo, los defectos campimétricos superiores y periféricos pueden ser más complejos de detectar por los PEV mf debido a que en esta área el SNR suele ser más bajo (área cortical más profunda y por debajo de la fisura calcarina). Diferentes estudios han determinado que los PEV mf constituyen una buena alternativa para aquellos pacientes poco colaboradores en la PEA y con índices de fiabilidad bajos.^{206,271} Chen et al.²⁷² compararon la repetitibilidad del análisis PEV mf con resultados previamente publicados en perimetría Humphrey en sujetos controles, y demostraron que la variabilidad intersesión fue menor para los registros PEV mf . Además, la reproducibilidad del PEV mf fue significativamente buena y mostró menor variabilidad que PEA.^{272,273}

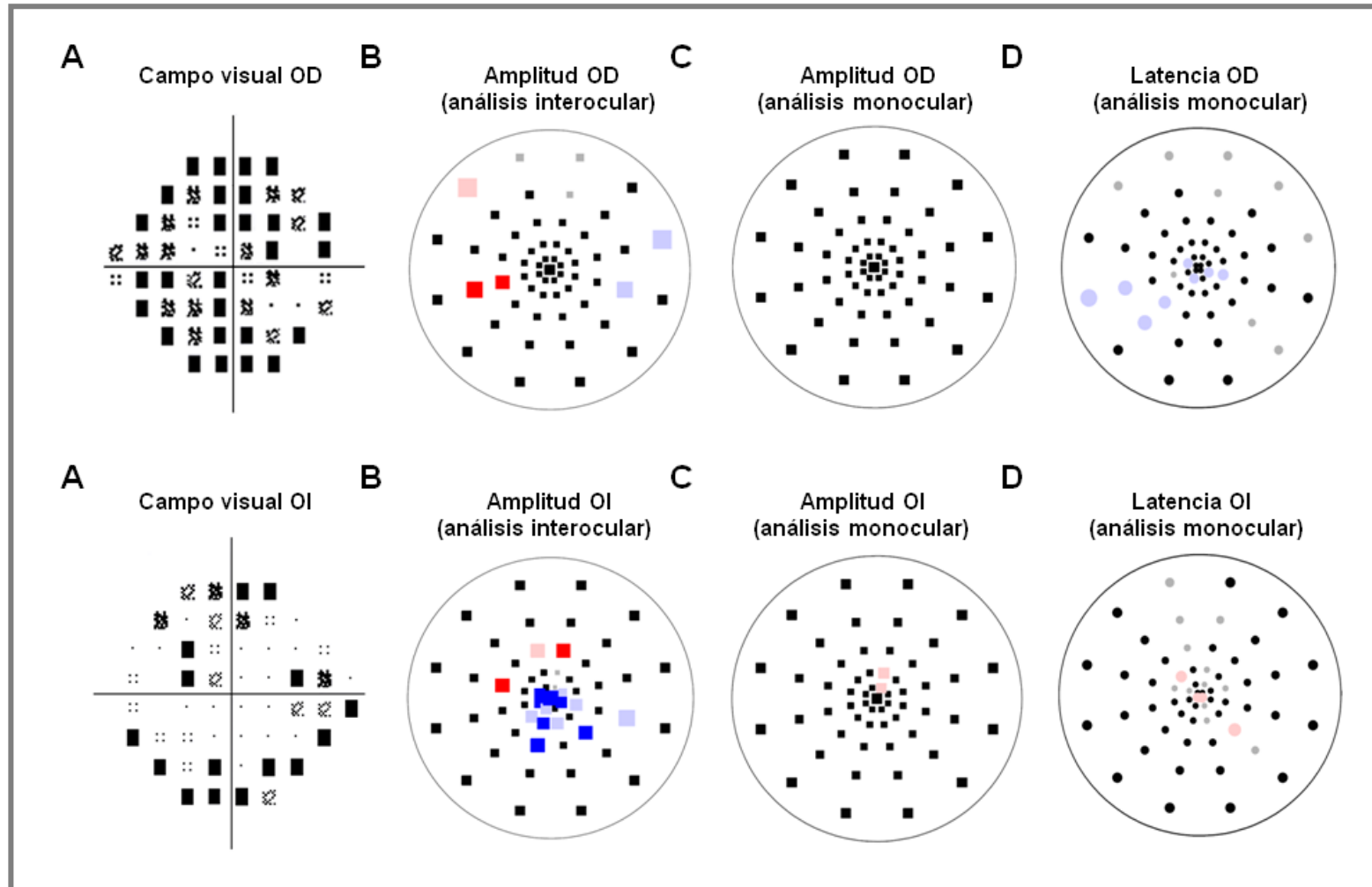
Las principales limitaciones del PEV mf , como forma objetiva de perimetría, son su dificultad para la localización espacial de lesiones extensas y bilaterales en el análisis interocular y en el monocular, si la señal es muy pequeña o si aparecen artefactos eléctricos. En la actualidad, se requiere también de un cierto nivel de cooperación por parte de los pacientes, así como la realización de las pruebas por técnicos experimentados capaces de reconocer la pérdida de concentración, la señal muscular y otros artefactos. Futuras mejoras en la tecnología PEV mf están orientadas en la actualidad a la mejora de la SNR con nuevos sistemas de registros y al desarrollo de nuevos modelos matemáticos de análisis avanzados de las señales bioeléctricas.



Caso #5. Ejemplo de un registro de PEVmf. **A)** Gráficas de probabilidad de la desviación total en la perimetría Humphrey (24-2) normales en ambos ojos; **B)** Análisis interocular de amplitudes normal; **C)** Análisis monocular de amplitudes normal en ambos ojos; **D)** Análisis monocular de latencias anormal en ambos ojos.



Caso #6. Ejemplo de un registro de PEVmf basal y a 6 meses. **A)** Gráficas de probabilidad de la desviación total en la perimetría Humphrey (24-2) normal OD; **B)** Análisis interocular de amplitudes normal (OD, azul); **C)** Análisis monocular de amplitudes normal en OD; **D)** Análisis monocular de latencias mostrando defectos de conducción en OD.



Caso #7. Ejemplo de un registro de PEVmf. **A)** Gráficas de probabilidad de la desviación total en la perimetría Humphrey (24-2) anormales en ambos ojos; **B)** Análisis interocular de amplitudes anormal en ambos ojos; **C)** Análisis monocular de amplitudes normal en ambos ojos; **D)** Análisis monocular de latencias normal en ambos ojos.

ANÁLISIS MORFOLÓGICO MEDIANTE RESONANCIA NUCLEAR MAGNÉTICA

El estudio mediante RNM nos ofrece una medida objetiva del engrosamiento de los tejidos blandos orbitarios (MOEs y grasa intraorbitaria) y nos permite descartar la presencia de signos específicos de compresión del nervio óptico, tales como *apical crowding* y prolapso de la grasa orbitaria a través de la fisura orbitaria superior, que nos pudieran sugerir afectación del nervio óptico.

Numerosos estudios han demostrado que la RNM puede determinar el contenido edematoso de los tejidos orbitarios y por tanto, el grado de inflamación de los MOEs.^{185,190,75,186} El componente más importante del contenido orbitario es la grasa, que tiene una característica señal brillante en las secuencias convencionales spin-echo. La RNM no puede discriminar la grasa del contenido acuoso de los tejidos orbitarios que también presentan una señal brillante en estas secuencias. En este estudio, hemos utilizado secuencias STIR, como un medio para suprimir la elevada señal brillante generada por la grasa retrobulbar normal. En las secuencias STIR, sumando T1 y T2 con un adecuado tiempo de inversión y supresión de la señal grasa, se consigue una evaluación más exacta de la actividad inflamatoria de la órbita, debido a que la intensidad de señal en STIR se correlaciona mejor con el contenido edematoso de los tejidos blandos orbitarios.^{185,75} En la OG, la intensidad de señal en secuencias STIR está directamente relacionada con la prolongación del tiempo de relajación en T2, causada por el incremento del contenido acuoso en los tejidos blandos orbitarios^{185,75,191,274,275} y se correlaciona con los signos clínicos de actividad inflamatoria.^{191,188,192} En este sentido, la RNM puede ayudar a diferenciar OG en fase activa de inactiva y por tanto, permitiría seleccionar aquellos pacientes que de forma más probable responderían a la terapia inmunosupresora.

Se considera que las mediciones de las áreas transversales y/o volúmenes de los MOEs son muy sensibles para estimar su afectación en OG. Más

recientemente, Mayer et al.¹⁹² concluyeron que el pico de intensidad de señal del MOE más inflamado se correlaciona de forma fiable con la actividad clínica inflamatoria de la órbita. En nuestro estudio de RNM mediante secuencias STIR, investigamos las relaciones entre las mediciones de las áreas transversales de los MOEs, los volúmenes de los tejidos blandos orbitarios o la intensidad de señal del MOE más inflamado y los signos clínicos de actividad inflamatoria y de severidad en pacientes con enfermedad de Graves y OG, en estatus eutiroideo postratamiento.

Mediciones de las áreas de las secciones transversales y de los volúmenes de los MOEs

El engrosamiento de los MOEs es un signo importante de OG. El incremento del tamaño muscular es debido a la inflamación propia de la fase activa o bien a los cambios fibróticos postinflamatorios propios de la fase inactiva. Las medidas de las áreas de máxima sección transversal de los MOEs y de sus volúmenes, se relacionaron con la probabilidad de compresión de nervio óptico en OG.^{185,276}

Para evaluar el tamaño de los MOEs hemos utilizado el plano coronal, que es el más comúnmente usado para esta finalidad,^{174,175,183,277} ya que es el único plano en el que todos los músculos rectos pueden ser visualizados en el mismo corte. Las mediciones realizadas en planos axiales y sagitales dan valores más elevados que aquellos estimados en planos coroneles. Tian et al.²⁷⁸ aportaron que en sujetos controles los valores de las mediciones del RM, GRS, RI y OS en planos axiales y sagitales fueron significativamente mayores que en planos coroneles, lo que probablemente se explicaría por las diferencias de delineación. Así, las imágenes paralelas al eje muscular presentarían un efecto volumétrico más pronunciado, haciendo que su correcta delineación sea menos exacta en comparación con aquellas imágenes perpendiculares al eje muscular. En teoría, las imágenes perpendiculares serían más exactas y por lo tanto, las mediciones obtenidas en los planos coroneles más precisas, como se

demuestra por la menor variabilidad de las DE en las mediciones realizadas. Entonces, este efecto volumétrico podría provocar una sobre o infraestimación de las mediciones, dependiendo de los criterios de delineación de los MOEs. Los MOEs tienen forma cilíndrica, estrechándose en su origen a nivel del ligamento de Zinn en el ápex orbitario y al aproximarse a sus inserciones en el ecuador del globo ocular.^{279,280} Así, las máximas secciones transversales de los MOEs las encontraremos en la región media de la órbita, donde son elipsoides, y por este motivo, realizamos nuestras mediciones en plano coronal a 10 mm del polo posterior del globo ocular en cada sujeto del estudio.¹⁷⁷

El curso oblicuo de los músculos en la órbita explicaría porque sus secciones transversales en plano coronal están distorsionadas, por lo que sus mediciones no son iguales a los valores que obtendríamos si las secciones fueran perpendiculares al eje longitudinal del músculo. Usando imágenes coronales y debido a la oblicuidad de sus trayectorias, las mediciones de las áreas de las secciones transversales de los músculos rectos difieren de sus valores reales. El músculo RM sigue un curso prácticamente paralelo a la pared medial de la órbita y teóricamente no se vería tan afectado al respecto. Sin embargo, el RL sería el músculo más afectado, lo cual explicaría el limitado valor de su sección transversal para estimar su volumen. Por supuesto, estas consideraciones sólo son válidas si el plano coronal es perpendicular al plano sagital medio, como es nuestro caso. Algunos investigadores analizan las órbitas separadamente, aplicando dos planos coronales distintos, perpendiculares a cada uno de los nervios ópticos. En este caso, todos los músculos rectos se hallarían más o menos implícitamente deformados.¹⁷⁷

Las áreas de las secciones transversales de los MOEs han sido evaluadas por estudios anatómicos topográficos y más tarde mediante pruebas radiológicas de neuroimagen. Nakagawa²⁸¹ midió las máximas secciones transversales de los cuatro músculos rectos en órbitas de cadáveres, usando planos frontales. Miller²⁸² analizó la anatomía funcional de los MOEs mediante RNM, midiendo las áreas de las secciones transversales de los cuatro músculos rectos en las diferentes posiciones diagnósticas de la mirada en sujetos controles. Más recientemente, Tian et al.²⁷⁸ evaluaron mediante RNM en

planos coronales, las áreas de las secciones transversales de los 6 MOEs en ppm, de 21 sujetos controles distribuidos por grupos de edad, no encontrando diferencias significativas entre estos grupos.

Nuestros datos sobre las mediciones de las áreas de sección transversal de los MOEs en los sujetos controles fueron en términos generales superiores a los aportados por Nakagawa,²⁸¹ explicable por el carácter anatómico topográfico de su estudio que difiere significativamente del nuestro llevado a cabo mediante RNM. Aunque Miller²⁸² demostró en su estudio mediante RNM que estas áreas no se hallaban supra o infraestimadas en comparación a las medidas anatómicas de Nakagawa. Respecto a las mediciones de las áreas del recto superior, nuestros datos, similares a los aportados por Miller y Tian, son superiores a los del estudio de Nakagawa; este hecho se debería a que en RNM el recto superior es indistinguible del elevador del párpado superior y se miden conjuntamente como el GRS. Nuestros valores del área transversal del RI se aproximaron a los aportados por Miller, mientras que los referentes al RM, RL y OS fueron similares a los del estudio de Tian. También, Demer et al.^{283,284} aportaron datos sobre las áreas máximas de sección transversal del RL y OS en sujetos controles. Nuestros resultados fueron similares a los de este estudio en lo que respecta al RL, pero fueron algo mayores para el OS. Las discrepancias entre los datos aportados por los diferentes trabajos de RNM dependerían de los protocolos de estudio utilizados en cada caso, tales como espesor de corte, características de las matrices, secuencias, resolución, etc, así como de las características técnicas de las unidades de RNM de cada centro hospitalario. Otros factores a tener en cuenta serían los raciales.²⁸⁵

En la *Tabla 29* recopilamos los datos reportados en diferentes estudios, sobre las mediciones de las áreas de las secciones transversales de los MOEs en sujetos controles.

Tabla 29. Estudios sobre áreas de secciones transversales de los MOEs en sujetos controles

	GRS	RI	RM	RL	OS
<i>Nakagawa (1965)</i>	21,6	28,0	34,4	37,6	
<i>Miller (1989)</i>	34,4	33,6	30,3	32,3	
<i>Tian (2000)</i>	33,0	28,0	27,9	41,2	13,8
<i>Nuestro estudio (2010)</i>	32,09	35,47	28,52	53,43	15,23

El engrosamiento de los MOEs en OG, ha sido demostrado por diversos investigadores mediante técnicas de neuroimagen.^{174,194,286,287} Utilizando secuencias STIR coronales, hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas entre sujetos controles y pacientes con OG en las mediciones de las áreas de las secciones transversales de todos los MOEs, excepto en el músculo RL, concordando con los datos aportados por otros estudios de RNM.^{181,178} Sin embargo, mediante TC¹⁹⁴ y estimando los diámetros máximos de los MOEs, se observaron diferencias significativas en todos los músculos rectos, pero no en el OS. En nuestra opinión la ausencia de significación estadística respecto a las mediciones de las áreas de sección transversal del RL, obedece como hemos comentado anteriormente a que dichas secciones fueron las más distorsionadas en los cortes coronales.

Debido al tiempo requerido y a la complejidad de las mediciones, en la actualidad las determinaciones de los volúmenes de los MOEs sólo se realizan con propósito investigador. La complejidad de las mediciones viene avalada por la diversidad de métodos publicados al respecto, no existiendo consenso sobre cómo medirlos. En nuestra opinión, el método de medida ideal debería

ser asequible, fácil y tener una curva de aprendizaje corta. Además, las mediciones deberían realizarse en un tiempo corto con escasos errores. Las técnicas más utilizadas para el cálculo de volúmenes de los tejidos orbitarios serían: delineación manual, delineación automática o semiautomática computarizada y segmentación automatizada. En la técnica de delineación manual, se dibujan con un lápiz los bordes de las imágenes de los MOEs proyectadas sobre una pantalla. Los dibujos son transferidos a un ordenador que calcula los volúmenes, multiplicando el área del corte por su espesor.^{183,181,179} Otra opción sería utilizar un cursor para delimitar los contornos de las imágenes proyectadas en el monitor del ordenador.^{177,180,288,289} En la técnica de delineación semiautomática computarizada, los contornos de los músculos son delineados por el propio ordenador en base a unos puntos de referencia seleccionados manualmente, con lo que se reduce ostensiblemente el tiempo de medición. El ordenador calcula el contorno que mejor se adapta a la figura del músculo.²⁹⁰ La técnica de segmentación automatizada fue introducida en RNM por Firbank et al.^{176,291} utilizando un contorno dinámico, y compara la densidad de los píxeles de cada tejido mediante un algoritmo de escala de grises predeterminado. El ordenador de forma interactiva modifica el contorno para encontrar el grado óptimo para la función de energía. En nuestro estudio hemos seguido la técnica de delineación semiautomática asistida por ordenador.

La primera estimación de volúmenes de los MOEs en OG fue realizada por Yamamoto et al.²⁹² mediante ecografía en 1979, pero esta técnica fue descartada debido a su escasa precisión.¹⁷⁴ Posteriormente, la mayoría de estos estudios volumétricos fueron realizados con TC.^{81,293,294,295,296,297,298,299,} Actualmente, la RNM introducida por Troelstra et al.²⁸⁸ en 1988, se considera la técnica de elección para la determinación de los volúmenes de los MOEs en OG. En la *Tabla 30* se exponen los diferentes estudios publicados sobre las mediciones de los volúmenes de los MOEs mediante RNM. Se especifican las características clínicas de los sujetos y/o pacientes, los protocolos de RNM y las técnicas de medición en cada uno de los estudios reseñados.

Tabla 30. Estudios que calculan el volumen de los MOEs en RNM

1º Autor	Año	Sujetos	Espesor de corte (mm)	Técnica de medida
Troelstra	1988	36 órbitas OG	3	Delineación en pantalla ordenador
Villadolid	1995	28 pacientes EG 16 controles	3	Delineación manual
Nishida	1996	3 pacientes oftalmoplegía 11 controles	3	Delineación manual
Sato	1998	40 pacientes parálisis OS 5 controles	3	Delineación manual
Carlow	1998	8 pacientes oftalmoplegía 8 controles	1,5	Delineación en pantalla ordenador
Sato	1999	36 pacientes parálisis OS 5 controles	3	Delineación en pantalla ordenador
Tian	2000	42 órbitas controles	2	Delineación manual
Firbank	2000	7 pacientes OG 19 controles	3	Delineación manual
Nishida	2001	6 pacientes OG 8 controles	2	Delineación manual
Gupta	2001	20 pacientes OG 10 controles	3	Delineación en pantalla ordenador
Gorman	2001	42 pacientes OG 27 controles	1,5	Segmentación
Firbank	2001	5 pacientes OG 1 control	1	Contorno dinámico
Yokoyama	2002	39 pacientes OG	3	Delineación manual
Szucs	2002	35 pacientes OG 20 controles	3	Delineación en pantalla ordenador
Speeg	2002	3 pacientes parálisis oculomotora 20 controles	3	Delineación en pantalla ordenador
Nishida	2002	20 pacientes OG 13 controles	2,0-3,0	Delineación manual
Detorakis	2003	5 pacientes post- enucleados	2,0-3,0	Delineación en pantalla ordenador
Szucs	2005	70 órbitas OG 40 órbitas controles	3	Delineación en pantalla ordenador
Kvetni et al	2006	15 pacientes OG	4	Delineación en pantalla ordenador
Lennerstrand	2007	32 pacientes OG 6 pacientes EG 10 controles	2	Delineación en pantalla ordenador

EG: Enfermedad de Graves

Tian et al.²⁷⁸ realizaron determinaciones de volúmenes de los MOEs mediante secuencias spin-echo T1 en sujetos controles, reportando que el músculo de mayor volumen fue el GRS, seguido del RL, RM y RI, no existiendo diferencias significativas por grupos de edad. Estudios posteriores reportaron medidas volumétricas mayores para el músculo RL en sujetos controles,^{176,291,300} mientras que otros autores las encontraron para el RI.¹⁷⁷ En nuestra serie mostramos que el MOE de mayor volumen en los sujetos controles fue el GRS, seguido por el RL, RI, RM, y OS, con mediciones muy similares a las aportadas por Tian et al.²⁷⁸ en su serie. En la *Tabla 31* mostramos los datos de los diferentes estudios publicados sobre las mediciones de los volúmenes de los MOEs en sujetos controles.

Tabla 31. Medidas de volúmenes de los MOEs en sujetos controles mediante RNM

1º Autor	Nº órbitas	MOEs				
		GRS	RI	RM	RL	OS
Tian 2000	20 hombres 22 mujeres	627 ± 139	458 ± 71	527 ± 93	550 ± 90	277 ± 56
Firbank 2000	22 hombres 16 mujeres	627 ± 121	566 ± 107	639 ± 121	819 ± 227	
Nishida 2001	6 hombres 10 mujeres	160	420	490	600	270
Firbank 2001	2 sujetos	568	662	692	917	
Szucs 2002	10 hombres 30 mujeres	880	910	790	655	
Nuestro estudio	4 hombres 24 mujeres	1560 ± 640	1160 ± 790	1190 ± 730	1200 ± 540	380 ± 160

En secuencias STIR, hemos encontrado diferencias significativas en las determinaciones de los volúmenes de todos los MOEs entre sujetos controles y pacientes con OG. Calculando ratios de volúmenes entre los dos grupos de nuestro estudio, el músculo más engrosado fue el RM (ratio 1,46), seguido del RI (ratio 1,36). Estos hallazgos coinciden con los reportados por estudios preliminares.^{177,181,178} Nishida et al.¹⁸¹ observaron diferencias significativas en las medidas de los volúmenes de todos los MOEs, a excepción del oblicuo inferior y los mayores incrementos de volumen afectaron al RI y RM. Kvetny et al.³⁵ aportaron mediciones superiores para el RI, seguidas por el GRS, RM y RL. Lennestrand et al.¹⁷⁸ demostraron que tanto en fase aguda como en OG crónica de larga evolución, el GRS fue el músculo más afectado. Así mismo, otros autores reportaron que el RL fue el músculo menos afectado en OG.^{274,177,194,301}

Las mediciones del volumen del OS, en nuestro estudio, se hallaron sobreestimadas en los sujetos controles respecto a los pacientes con OG. El cálculo de las medidas volumétricas de los músculos oblicuos resulta complicado en cualquier plano de RNM, debido a que estos músculos intersectan todos los planos oblicuamente y además son muy pequeños. Otra explicación sería que en los cortes más posteriores, el engrosamiento muscular típico de la OG impediría la correcta delimitación del OS respecto a los tejidos circundantes; por lo que también cabría la posibilidad de que en nuestros pacientes con OG, este músculo estuviera comprimido por los MOEs adyacentes engrosados, lo que dificultaría su perfecta delineación. Por estos motivos, en muchos estudios se obvia la delineación de los músculos oblicuos. Sin embargo, la exclusión de estos músculos en la determinación de las medidas volumétricas de los MOEs parece innecesaria, debido a que el coeficiente de variación (CoV) de sus medidas no es mayor al encontrado en las mediciones de los músculos rectos.¹⁸² En nuestro estudio no hemos realizado mediciones volumétricas del oblicuo inferior. El volumen de este músculo sólo ha sido calculado mediante RNM en sujetos controles por Tian et al.²⁷⁸ y en pacientes con OG por Nishida et al.¹⁸¹ En la mayoría de los estudios no es habitual calcular el volumen de este músculo por las dificultades técnicas

que entraña. En la *Tabla 32*¹⁸² se reflejan los CoV de las mediciones de los volúmenes de cada uno de los MOEs en relación a las medidas aportadas por los diferentes estudios publicados. Estos CoV se obtuvieron dividiendo la DE por las medias de los volúmenes de cada uno de los MOEs.

Tabla 32. Intervalos de confianza en las mediciones de los volúmenes de los MOEs

Músculos	Media	IC 95%	CoV	Nº Órbitas
GRS	685	668 - 702	0,23	113
RI	598	571 - 625	0,19	145
RM	632	617 - 647	0,16	187
RL	639	621 - 657	0,18	167
OS	277	275 - 280	0,21	47
OI	169	166 - 173	0,17	47

Szucs-Farkas et al.¹⁷⁷ establecieron correlaciones entre las medidas de las áreas transversales de los MOEs y sus correspondientes volúmenes en planos coronales y secuencias spin-echo T1, y demostraron que en OG, el volumen del GRS, RM y RI puede ser estimado por la simple medida de su área de sección transversal a 10 mm del polo posterior del globo ocular. Sin embargo, esta estimación no pudo aplicarse para la determinación del volumen del RL. Utilizando este mismo plano coronal, nuestros resultados mostraron que las medidas de las áreas de las secciones transversales de los MOEs, sólo son apropiadas para la estimación del volumen del RM y del RI. Estas diferencias se atribuirían posiblemente al menor número de pacientes de nuestra serie y también a que la mayoría de pacientes se hallaban en fase

crónica de la enfermedad; si bien en aquel estudio no se especifica las características clínicas de los pacientes incluidos. Lennerstrand et al.¹⁷⁸ concluyeron que las mediciones de las áreas de máxima sección transversal y de los volúmenes de los MOEs, podrían ser igual de sensibles en la estimación del engrosamiento muscular en OG, pero a diferencia de los volúmenes, las áreas son más fáciles de calcular. Un problema que se deduce de la estimación de los volúmenes de los MOEs en los diferentes trabajos publicados, es que no se pueden establecer comparaciones entre los estudios, debido a que los protocolos de RNM varían de unas unidades a otras, por lo que se considera muy importante que en cualquier estudio exista un grupo control de referencia. Los valores que hemos obtenido de las mediciones de las áreas de sección transversal y de los volúmenes de los MOEs son superiores en valores absolutos a los reportados por otros estudios que utilizan secuencias spin-echo T1, posiblemente debido a que en secuencias STIR se midiera además, el edema inflamatorio perimuscular.¹⁹²

Los errores en la estimación de los volúmenes de los MOEs serían debidos al propio paciente, a la técnica de adquisición y medida de las imágenes y al propio observador. En nuestro estudio la variabilidad intraobservador estimada mediante CCI fue de 0,988 utilizando técnicas de delineación semiautomática computarizada, similar a la reportada por estudios previos con técnicas de delineación variadas.^{177,291, 35}

Exoftalmos y mediciones volumétricas de los tejidos orbitarios

El exoftalmos está causado por el incremento de volumen de los tejidos blandos orbitarios. Los MOEs y la grasa orbitaria son los principales tejidos involucrados en el incremento del contenido orbitario en OG.

En nuestro estudio demostramos que el aumento de volumen de los MOEs fue la causa principal de exoftalmos en OG. Así, el grado de exoftalmos se correlacionó mas significativamente con el VMT que con el VGT y VMG, y también significativamente con el ratio VMT/VOT y VMG/VOT, pero no con el

ratio VGT/VOT. Aunque el incremento del VGT en términos absolutos fue mayor que el incremento del VMT, la ratio del VGT entre pacientes con OG y sujetos controles fue de 1,15, algo menor la ratio del VMT que fue de 1,3. No obstante, este incremento significativo del VGT implicaría que la grasa orbitaria fue un importante contribuidor del exoftalmos. En contraposición, otros investigadores³⁵ demostraron que el volumen graso orbitario se encontraba significativamente disminuido en OG, posiblemente debido a que el edema muscular comprimiría la grasa orbitaria. Nishida et al.¹⁷⁹ al igual que en nuestro estudio, relacionaron significativamente el volumen de la grasa orbitaria con el grado de exoftalmos. Estas discrepancias entre las series publicadas, podrían explicarse por el hecho de que resulta imposible comparar estudios donde los datos sobre el estado clínico de la OG, tales como la severidad y el CAS, no son reportados, debido a que el volumen muscular en la enfermedad de Graves depende de la severidad de la orbitopatía.

Existen escasos trabajos que analicen mediante TC la grasa orbitaria, frente a los numerosos estudios que analizan el volumen de los MOEs. La RNM ha hecho posible identificar más claramente los tejidos orbitarios, en especial la grasa por su característica intensidad de señal. En sujetos controles sanos, se ha observado que el VGT es de 5 a 6 veces mayor que el VMT. Por lo tanto, la grasa orbitaria es el principal componente de la órbita, aunque nosotros al igual que otros autores al medir su volumen incluimos otros tejidos orbitarios, tales como la glándula lagrimal, tejido conectivo, vasos y nervios.¹⁷⁹ Considerando la gran diferencia de volúmenes entre los dos principales componentes de la órbita, no sería de extrañar que en OG el incremento del volumen de la grasa orbitaria fuera mayor al del VMT. En nuestro estudio hemos estimado la ratio VGT/VMT para determinar la participación de los tejidos blandos en el incremento de volumen orbitario. La media de los valores de la ratio VGT/VMT fue de $5,67 \pm 1,16$ para los sujetos controles y de $5,02 \pm 1,41$ para los pacientes con OG ($p > 0,05$), indicando que los incrementos de los VGT y VMT fueron proporcionales en pacientes con OG. La medida del exoftalmos no se correlacionó significativamente con dicha ratio.

Rundle y Pochin³⁰² midieron en cadáveres los volúmenes de los tejidos orbitarios y establecieron un coeficiente de correlación lineal entre el volumen orbitario total y exoftalmos de 0,76. Así, un incremento de 1 mm de exoftalmos se correspondió con un aumento de 670 mm³ del volumen total orbitario. Estos valores fueron inferiores a los reportados en estudios posteriores mediante TC y RNM (*Tabla 33*),^{179,303} posiblemente debido a los cambios post mortem de los tejidos orbitarios. En nuestro estudio de RNM, un incremento de 1 mm de exoftalmos se correspondía con un aumento de 1.827 mm³ del VOT, con un coeficiente de correlación de 0,748. Nuestras mediciones volumétricas fueron superiores a las reportadas por otros autores, posiblemente debido a que se calcularon en secuencias STIR a diferencia de otros estudios donde las mediciones se realizaron en secuencias spin-echo T1.

Tabla 33. Relaciones entre el volumen orbitario total y el exoftalmos en OG

1º Autor	Coeficiente de correlación VOT/exoftalmos	Ratio VOT/exoftalmos
Rundle 1944	+0,76	670
Peyster 1986	+0,76	730
Nishida 2002	+0,82	920
Nuestro estudio	+0,748	1827

Forbes et al.³⁰⁴ mediante TC propusieron una clasificación de la OG en función del tejido orbitario predominantemente involucrado en la orbitopatía, muscular vs graso. Otros estudios de RNM han revelado engrosamiento de los MOEs en pacientes con enfermedad de Graves no tratados, sin signos clínicos de orbitopatía, y por lo tanto sin exoftalmos evidente.^{183,178} En nuestro estudio, como hemos comentado, el tejido predominantemente involucrado en el aumento del contenido orbitario fue el tejido muscular.

Comparaciones entre el engrosamiento muscular y los signos clínicos de actividad y severidad en la Orbitopatía Graves

En este estudio, el área total de los MOEs calculada en secuencias STIR no se correlacionó significativamente con CAS, pero sí con algunos aspectos de severidad de la OG, como la apertura palpebral, la exoftalmometría Hertel, y la diplopía subjetiva. Mayer et al.¹⁹² reportaron que medidas de las áreas de sección transversal de los MOEs en la zona de máxima inflamación muscular, calculadas tanto en secuencias STIR como en spin-echo-T1, no se correspondieron significativamente con CAS, pero sí con los cambios experimentados por dichas áreas; sugiriendo que medidas aisladas de las áreas de sección transversal de los MOEs no fueron un buen indicador de actividad. En nuestro estudio el área total de los MOEs fue un buen indicador de severidad en OG.

La evaluación del engrosamiento muscular en OG debe basarse en sujetos controles, sin enfermedad inflamatoria orbitaria y con la misma unidad de RNM. Nosotros hemos encontrado engrosamiento de los MOEs en la mayoría de los pacientes con OG, sin correlación significativa con CAS. Estos resultados se hallan en desacuerdo con estudios previos,³⁵ en los cuales el volumen de los MOEs se correlacionó significativamente y positivamente con la actividad de la OG. Kvetny et al.³⁵ establecieron una correlación significativa entre el volumen del RM, en representación del volumen total de los MOEs, y CAS, en pacientes hipertiroides con OG severa y aguda. Esta discrepancia entre estudios podrían deberse en parte a que las mediciones han sido realizadas en secuencias diferentes de RNM, pero también a que nuestro grupo OG estaba integrado en su mayor parte por pacientes con una orbitopatía de larga evolución (tiempo medio OG: 4,38 años; rango: 0,25-13 años) y por tanto en fase cicatricial, lo que sugiere que la elevación del CAS (75% casos) no implicaría lo que entendemos como una verdadera enfermedad activa. Así, el incremento del volumen muscular probablemente representaría fibrosis y degeneración grasa de los MOEs, aunque cierto grado de inflamación no podría excluirse.

La interpretación de los signos de CAS en pacientes con OG de larga evolución es controvertida. Por ejemplo, el edema palpebral que se observó en el 100% de nuestros pacientes, es un signo de CAS de valoración muy problemática, ya que en OG, los párpados aparecen a menudo hinchados debido al incremento del volumen orbitario y a la herniación de la grasa. Este signo, sin embargo, es diferente del edema que infiltra los párpados en la fase verdaderamente activa y que ocasionalmente puede persistir durante años.³⁰⁵ Otro signo de CAS, la hiperemia conjuntival que la encontramos en el ~68% de nuestros pacientes con OG, no siempre refleja enfermedad activa ya que la exposición por retractación palpebral podría originarla; y además, la presencia de queratitis, en el ~43% de los pacientes, podría estar asociada a inyección conjuntival. Por todos estos motivos, nuestros resultados no mostraron correlación significativa entre los datos volumétricos y CAS. Así, CAS debería ser evaluado con cautela en pacientes con OG de larga evolución por todas las razones anteriormente descritas.

El mecanismo más ampliamente aceptado de NOD sería la compresión del nervio óptico en el ápex orbitario por unos MOEs patológicamente engrosados. Numerosos estudios radiológicos (TC y RNM) han documentado la relación entre NOD y el tamaño de los MOEs.^{276,194,81,168,236,306} Sin embargo, no existe acuerdo sobre el nivel de engrosamiento muscular que se precisa para producir esta compresión.^{236,82} En este sentido, otros investigadores han reportado casos de NOD sin compresión apical.^{307,308,309} También, se ha correlacionado significativamente el engrosamiento muscular con la severidad de la OG.^{288,35,74,310,71} En nuestro estudio, demostramos una correlación significativa entre el área total de los MOEs, VMT y VGT y algunos parámetros de severidad, como la apertura palpebral, la exoftalmometría, la presencia de diplopía subjetiva o de queratitis (*Tabla 24*); lo que nos sugiere como ya hemos comentado, una importante participación no sólo de los MOEs si no también de la grasa orbitaria en el incremento de los tejidos blandos en los pacientes con OG.

Las técnicas de neuroimagen apoyan el diagnóstico de NOD. La presencia de *apical crowding* y/o el prolapso de la grasa orbitaria a través de la hendidura esfenoidal se consideran signos específicos de NOD.^{194,82} En el estudio EUGOGO,⁷¹ se mostró *apical crowding* y prolapso de la grasa orbitaria a través de la hendidura esfenoidal en el 83% y 25% de las orbitas, respectivamente. Ninguno de nuestros pacientes mostraron imágenes compatibles de *apical crowding* o prolapso de la grasa orbitaria a través de la hendidura esfenoidal, ya que estos signos radiológicos son muy sugerentes de NOD y nosotros no hemos incluido en este estudio pacientes con sospecha clínica de afectación del nervio óptico.

Respecto a las asociaciones entre el engrosamiento de los MOEs y los hallazgos electrofisiológicos obtenidos mediante PEVc en OG, los datos publicados son controvertidos. Setala et al.¹⁵² mediante TC, establecieron correlaciones significativas con los retrasos de las latencias N₆₀ y P₁₂₀ obtenidos mediante PEVc. Salvi et al.¹⁵⁵ al igual que en nuestro estudio, no encontraron correlaciones significativas entre el engrosamiento muscular y la latencia P₁₀₀ en PEVc en pacientes sin signos clínicos de NOD. Las comparaciones entre el grado de exoftalmos, el engrosamiento de los MOEs o el incremento de VGT y las amplitudes y latencias de los registros PEV mf no han sido significativas en nuestros pacientes sin signos clínicos de NOD. Esta aparente discordancia entre estudios, viene dada por el hecho de que los pacientes se hallaban en diferentes estadios evolutivos de la OG y por lo tanto, los datos no pueden ser comparados.

Ratios de intensidad de señal en el MOE más inflamado y su comparación con los signos clínicos de actividad y severidad en la Orbitopatía Graves

La OG es una enfermedad autoinmune con una compleja patogénesis. La mayoría de los casos presentan un cuadro clínico leve requiriendo mínima intervención, pero los casos severos pueden amenazar seriamente la visión y causar una morbilidad psicosocial importante. Es esencial detectar precozmente los cambios inflamatorios para aplicar un tratamiento eficaz, ya que una vez establecida la severidad progresiva, la OG es más difícil de tratar. La RNM es un método objetivo que permite evaluar el grado de actividad y severidad de la OG,³¹¹ discriminando entre edema y fibrosis.

Diversos investigadores han demostrado una prolongación del tiempo de relajación en T2 en OG, pero no en la enfermedad de Graves sin signos clínicos de orbitopatía.^{185,186} El tiempo de relajación en T2 no se correlacionó significativamente con el tiempo de evolución de la enfermedad,^{185,186} pero si con la respuesta al tratamiento inmunosupresor o a la radioterapia, apoyando el origen inflamatorio del edema muscular propio de la fase activa de la OG;^{185,75,186} en este sentido, CAS se correlacionó mejor con la respuesta a la terapia inmunosupresora que con el tiempo de relajación en T2.³¹² Por el contrario, otros estudios revelaron que la prolongación del tiempo de relajación en T2 se correspondía con la fase fibrótica de la OG.^{312,76} Prummel et al.⁷⁶ establecieron un punto de corte respecto al tiempo de relajación de T2 ≥ 130 ms en pacientes eutiroideos con OG moderada en relación a la respuesta a la radioterapia, con un valor predictivo positivo del 64% y un valor predictivo negativo del 92%.

Las secuencias STIR, pueden detectar áreas de inflamación activa en los tejidos orbitarios^{185,75,191} y fueron introducidas por Hiromatsu et al.⁷⁴ en 1992 para medir intensidad de señal intramuscular en OG. Los valores SIR, obtenidos relacionando la máxima intensidad de señal del MOE más inflamado con la intensidad de señal del músculo temporal adyacente que nunca está afectado en OG, fueron un buen indicador de los cambios inflamatorios de los MOEs y por lo tanto, predijeron la respuesta al tratamiento inmunosupresor.¹⁹¹

En este sentido, se ha observado que ratios de intensidad de señal elevados se asociaron a una mejor respuesta al tratamiento inmunosupresor,⁷⁴ con un valor predictivo positivo del 69% y un valor predictivo negativo del 86%, y también, a la severidad de la OG.²⁷⁴ Así mismo, se ha sugerido que el engrosamiento muscular con un SIR elevado indicaría una OG activa, mientras que con un SIR bajo, una OG inactiva o cicatricial.¹⁸⁸ Mayer et al.¹⁹¹ establecieron correlaciones significativas entre los valores SIR y CAS en OG de severidad marcada, sugiriendo que las medidas seriadas de SIR en el punto de mayor inflamación intramuscular son útiles para la monitorización de la OG y que los cambios de SIR se asociaban a las variaciones del grado de CAS.¹⁹²

Utilizando secuencias STIR, hemos encontrado diferencias significativas respecto a los valores de SIR entre el grupo OG de pacientes en estatus eutiroideo postratamiento y los sujetos controles ($p < 0,0005$). Estos datos concordaron con estudios previos^{274,192,313} y nos sugirieron la presencia de edema en los MOEs. Al contrario que en otros estudios, nosotros no hemos encontrado correlaciones significativas entre SIR y los signos de CAS. Una posible explicación para este hecho sería que la potencia de este análisis es baja (22%); pero también, los datos sugieren que los valores elevados de SIR de nuestros pacientes, la mayoría con OG de larga evolución, se corresponderían con la presencia de un edema orbitario congestivo debido a la reducción del flujo venoso por el efecto compresivo de los MOEs engrosados, más que con un edema inflamatorio.

Estudios preliminares han calculado valores de SIR en RNM con o sin gadolinio para diferenciar entre edema inflamatorio y congestivo, en relación con los cambios hemodinámicos que tienen lugar en las diferentes fases de OG. Kirsch et al.³¹³ sugirieron que valores de SIR bajos indicarían edema congestivo, mientras que valores elevados un edema inflamatorio, y establecieron correlaciones significativas entre SIR y CAS, asumiendo un valor de corte de SIR $>2,5$ a 1,5 Teslas para un valor de CAS ≥ 4 , para discriminar entre enfermedad activa e inactiva, con una sensibilidad del 75 % y una especificidad del 100 %.

En nuestro estudio de RNM los valores SIR con gadolinio no han sido calculados. Al asumir un valor de corte de SIR = 3,5 a 1,5 Teslas para un CAS ≥ 3 hemos obtenido una sensibilidad del 66,7% y una especificidad del 64,3%, mientras que cuando elegimos un CAS ≥ 4 obtenemos una sensibilidad de 83,7% y una especificidad del 62%. Este valor de corte de SIR, por lo tanto no ha sido válido para discriminar pacientes activos de inactivos, dada la baja especificidad del cálculo estadístico. De acuerdo con otros autores,¹⁹¹ consideramos que en la OG de larga evolución el valor predictivo de SIR disminuye, aunque ni la morfología de los MOEs ni la intensidad de señal intramuscular retornan a sus valores iniciales, manteniéndose ligeramente elevados respecto a los sujetos controles, lo que explicaría las diferencias significativas en los valores de SIR entre nuestros grupos. Así mismo, nuestros valores de SIR se correlacionaron significativamente con parámetros de severidad, como el grado exoftalmos y con el VMT. En RNM con gadolinio, se ha observado una disminución del realce de los MOEs en la fase inactiva de la OG en relación con la severidad de la misma, sugestivo de los cambios fisiopatológicos orbitarios, tales como alteraciones de la circulación y reducción del espacio intersticial debido al edema, hipertrofia de los tejidos conectivos, baja presión de perfusión por incremento de la presión intraorbitaria, o perivasculitis en los MOEs. Los parámetros de severidad son de utilidad para identificar pacientes que pueden desarrollar complicaciones oculares.

Las comparaciones entre los valores de SIR y las amplitudes y latencias de los registros *PEVmf* no han sido significativas, sugiriendo que las determinaciones de intensidad de señal intramuscular en RNM no fueron un buen indicador de NOD subclínica en nuestro estudio. Estas comparaciones no han sido previamente analizadas en OG mediante *PEVc*.

En el futuro, es de esperar que las nuevas tecnologías en RNM, como RNM relaxometría, RNM de alta resolución a 3,0 teslas o la RNM/ tomografía por emisión de positrones (RNM/PET) con la utilización de moléculas específicas, nos proporcionarán una mejor evaluación de la actividad de la OG. A pesar del pequeño tamaño de la muestra de nuestro estudio, con la necesidad obvia de estudios más amplios, las secuencias STIR en RNM no

parecen ser una herramienta sensible para evaluar cambios inflamatorios y actividad clínica en la OG.

Conclusiones

Conclusiones

1. Un treinta y seis por ciento de los ojos de pacientes con Orbitopatía Graves presentaron alteraciones significativas en las amplitudes y latencias en las señales de los Potenciales Evocados Visuales Multifocales (PEV mf), indicando la presencia de una significativa incidencia de neuropatía óptica subclínica en este grupo de pacientes. En este sentido, los PEV mf son una herramienta especialmente útil en la clínica para el diagnóstico precoz y monitorización de las anomalías del nervio óptico en los pacientes con Orbitopatía Graves.
2. La aplicación del análisis de probabilidad interocular de las amplitudes y latencias de los PEV mf mostró una mayor sensibilidad diagnóstica que el análisis de probabilidad monocular para la identificación de defectos de la vía visual en este grupo de pacientes. Asimismo, la utilización combinada de ambos análisis de señales mejoraba la sensibilidad final de los PEV mf .
3. Los defectos en las amplitudes y latencias del PEV mf no se correlacionaron de forma significativa con los diferentes y múltiples parámetros de la evaluación clínica analizados en este estudio, salvo con la presión intraocular.
4. Un veintidos por ciento de los ojos estudiados presentaron defectos campimétricos difusos, sin patrón específico y topográficamente no reproducibles en el seguimiento a los seis meses. Los escotomas detectados en la perimetría Humphrey no se correlacionaron espacialmente de forma significativa con los defectos de las amplitudes y latencias del PEV mf , reflejando la gran variabilidad y subjetividad

clínica de los resultados de la campimetría en pacientes con Orbitopatía Graves.

5. Un diecinueve por ciento de los pacientes con Orbitopatía Graves cumplieron criterios diagnósticos de hipertensión ocular. La elevación de la presión intraocular, especialmente en supraducción, se correlacionó de forma significativa con el retraso de las latencias de los PEV mf , pero no con las variables de la perimetría Humphrey ni con las de la Tomografía de Coherencia Óptica. Estudios con seguimientos más amplios deberían verificar si estos pacientes con Orbitopatía Graves e hipertensión ocular tienen un mayor riesgo relativo de progresar hacia neuropatía glaucomatosa.
6. La Tomografía de Coherencia Óptica demostró que los parámetros de la capa de fibras nerviosas de la retina estaban dentro del rango de normalidad, indicando la ausencia de degeneración axonal de las células ganglionares en este grupo de pacientes con Orbitopatía Graves. No se observó ninguna correlación estadísticamente significativa entre los valores de la Tomografía de Coherencia Óptica y los defectos de las amplitudes y latencias de los PEV mf , sugiriendo que las anomalías del nervio óptico estaban en un estadio potencialmente reversible.
7. Los parámetros de la Resonancia Nuclear Magnética analizados en este estudio no se correlacionaron de forma significativa con los datos de la exploración clínica, los PEV mf , la tomografía de coherencia óptica, ni la perimetría Humphrey. Es destacable que las correlaciones entre los valores de SIR y las amplitudes y latencias de los registros PEV mf no fueron estadísticamente significativos, sugiriendo que las determinaciones de intensidad de señal intramuscular no pueden considerarse un buen indicador de afectación del nervio óptico, tal y como ha sido sugerido previamente.

Resumen

INTRODUCTION

Graves Orbitopathy (GO) is viewed as an autoimmune disease characterized by lymphocyte infiltration of the retrobulbar tissue. GO representing the commonest and most important extrathyroidal manifestation of Graves' disease.³¹⁴ The onset of GO is usually insidious, it undergoes an initial period of inflammation, then stabilizes, and finally spontaneously remits (inactivation phase).³¹⁵

The most serious, although infrequent (8-10%) complication in course of GO is the dysthyroid optic neuropathy (DON).^{87,232} This is due mainly to an increased muscle volume exerting pressure on the optic nerve at the orbital apex.⁸¹ The diagnosis of DON can be based on a variety of clinical features, such as decreased visual acuity, relative afferent papillary defect, edema of the optic nerve head, visual field defects and impairment of color vision. Unfortunately, these symptoms and signs of DON are not always present and the diagnosis is subject to the difficulties of varying presentation and confounding comorbidities. Moreover, the clinical features and visual field tests used are subject to significant false-positives and false-negatives rates.^{86,215,}

Orbital changes and visual symptoms can be variable and inconsistent, and the patient may be unaware of visual loss until advanced clinical changes have occurred. Furthermore, the presence of DON may be subclinical, and masked by other obvious signs of orbital congestion. Confounding pathology is common, about 28% of GO and DON patients, may have cataract, age-related maculopathy or glaucoma.⁷¹

A significance incidence of ocular hypertension (OHT) has been reported in GO (5-24%), as a result of increased orbital venous pressure.²¹⁶ Because of conjunctival and corneal post exposure coexistent disorders, in these cases, visual field examination often shows diffuse nonglaucomatous abnormalities.²¹⁷

Different studies have shown the high sensitivity of electrophysiological tests (mainly *pattern* electroretinogram and *flash* and *pattern* visual evoked

potentials) in detecting or confirming optical nerve dysfunction. Visual evoked potentials (VEPs) have been claimed to have up to 94% diagnostic accuracy for DON,⁸⁶ especially if the N75-P100 amplitude for 15 degrees is used.¹⁵¹ Moreover, it has been reported abnormal P100 latency in 17-24% of the cases of GO without DON.^{147,152}

It is known that early stages of compressive optic neuropathy and OHT may have reversible visual field defects, suggesting impaired ganglion cell function, rather than ganglion cell death. In this sense, it is important to effectively detect early changes of DON as soon as possible, prior to the development of irreversible visual loss, when a suitable therapy will cause a functional recovery of the loss visual functions.

Multifocal visual evoked potentials (*mVEP*) provide a method to diagnose optic pathway conditions by assessing the VEP not as a single global response, but as responses from multiple individual segments of the visual field. This allows for objective information on topographic visual field deficits (amplitude) to be combined with information on the speed of conduction along the visual pathways (latency).^{162,172} However, to date, little information is available regarding the effect of optic nerve dysfunction on the GO by means of the *mVEP*. This study was designed to evaluate *mVEP* findings in patients with GO. We were interested in the effects of compression on both the amplitude and latency of the *mVEP*.

The aim of the present study was to detect early subclinical changes in the visual functions of patients affected by GO with no clinical symptoms or findings of optic neuropathy by using the *mVEP*. We wanted to evaluate the relationship between abnormalities detected by the *mVEP* compared with those detected by static achromatic automated perimetry (SAAP), optical coherence tomography (OCT), short-tau inversion-recovery (STIR) sequences-Magnetic Resonance Imaging (MRI) and the GO clinical assessment score.

PATIENTS AND METHODS

Thirty four patients with GO were recruited for this prospective, observational, cases-control study. All patients were euthyroid for at least 3 months before the examination and underwent a complete ophthalmologic examination that included visual acuity, pupillary reflexes, slit-lamp biomicroscopy and applanation tonometry in primary position of gaze and at 20° of upgaze, fundus examination, Hertel exophthalmometry and ocular motility. GO activity was assessed by registration the clinical signs of the orbital inflammation in basis to determination of the Clinical Activity Score (CAS)⁷² and the severity was assessed according to EUGOGO criteria.⁵¹ SAAP, OCT examination and *mVEP* testings were performed at baseline and at 6 months. MRI was performed within 7 days after their clinical examination at 6 months. Exclusion criteria were inflammatory orbital disease of unknown origin, euthyroid or hypothyroid GO, signs or symptoms of DON, previous immunosuppressive steroid treatment, orbital radiotherapy or surgery.

Thirty one healthy age-matched subjects with normal ophthalmic examination results, normal visual fields and MRI scans, with no history or signs of Graves' disease were included. The study protocol was approved by the Institutional Review Boards of Alcalá University affiliated Hospitals. All participants provided informed consent. The design of the study protocol adhered to the tenets of the Declaration of Helsinki for biomedical research.

Multifocal visual-evoked potential recordings and analysis

MVEP recordings were obtained using VERIS software (Electro-Diagnostic Imaging, San Mateo, California, USA). The stimulus was a scaled dartboard with a diameter of 44.5°, contained 60 sectors, each with 16 checks alternating, 8 white (luminance: 200 cd/m²) and 8 black (luminance: <3 cd/m²) with a Michelson contrast of ~99%. The sectors were cortically scaled with

eccentricity to stimulate approximately equal areas of the visual cortex.¹⁵⁸ The dartboard pattern reversed according to a pseudorandom m-sequence at a frame rate of 75 Hz.²⁰⁴ Three recording channels were connected to gold cup electrodes (Astro-Med Inc., West Warwick, RI, USA). For the midline channel, electrodes were placed 4 cm above the inion (active), at the inion (reference) and on the forehead (ground). For the other two active channels, the same ground and reference electrodes were used but the active electrode was placed 1 cm up and 4 cm lateral to the inion on either side. By subtracting different combinations of pairs of channels, three additional derived channels were obtained resulting effectively in six channels representing the six possible pairs of the four electrodes. The channel providing the best recording for each sector was selected during the analysis as *Best channel response*.^{172,205} The signals were amplified, band-pass filtered from 3 to 100 Hz and sampled at 1200 Hz. Each patient completed two monocular recordings per eye and the time recording was about 8 minutes.

SAAP was performed using Humphrey visual field Strategy SITA 24-2 (Humphrey Instruments, Dublin, California). To allow a comparison of the visual-field sensitivity to the *mVEP* responses, estimates of sensitivity for each sector of the multifocal stimulus were obtained from the visual field values (total deviation). These estimates and all analyses were obtained with programs written in MATLAB^{172,205} (MATLAB software; The Mathworks, Natick, Massachusetts, USA)

A normative database was used for analyses. Amplitudes of the responses were calculated by obtaining root mean square (RMS) of the amplitude for each *mVEP* response over time intervals from 45 to 150 ms^{162,205,206} Signal-to-noise ratios were calculated for each response by dividing the RMS of the signal window by the average of the 60 RMS values of the noise-only window^{205,208} Each of these values was compared to values for normative group subjects²⁰⁷ and monocular probability plot were derived. Interocular amplitude differences for each patient were also calculated by taking the logarithm of the interocular ratio at each location²⁰⁵ and interocular probability

plot were derived. The amplitude probability plot are a colour coded with saturated red squares (left eye), saturated blue squares (right eye), depicting a difference significant at a P value <0.005 and desaturated colours at a P value <0.01 . Black squares indicate no significant differences and grey squares indicate a signal too small to be compared.

Monocular and interocular latencies were measured as the temporal shift producing the best cross correlation value between the corresponding responses of the patient's eye and a template based on control eyes (monocular analysis)²¹⁰ or between the corresponding responses from two eyes (interocular analysis)²¹¹ using de cross-correlation function in MATLAB. The signal-to-noise ratio is $<1,7$, and then 3 eyes were excluded from the study.

An eye was defined as abnormal when met the abnormal cluster criteria. An abnormal cluster had two o more contiguous points at P <0.005 , or three or more contiguous points at P <0.01 with at least one point at P <0.005 .

Statistical analysis

Differences in proportions were evaluated by the chi-square test. Differences in the means between groups were calculated using the Student's t-test or by the Mann-Whitney U-test. Differences of means for paired groups were calculated using the Student's t-test for paired samples or by the Wilcoxon T-test. The association between two quantitative variables was evaluated by Pearson's or Spearman's correlations coefficients. P values below 0.05 were considered statistically significant. The SPSS version 15 (SPSS Inc, Chicago, IL, USA) were used.

CONCLUSIONS

1. Thirty-six per cent of the eyes of GO patients showed significant alterations in both amplitudes and latencies in *mVEP* recordings, indicating the presence of a significant incidence of subclinical DON. The multifocal VEP technique constitutes a useful tool for the early diagnosis of the optic nerve involvement in GO.
2. The interocular *mVEP* amplitudes and latencies probability analysis showed a higher diagnostic sensitivity than the monocular *mVEP* probability analysis when identifying defects in the visual pathway in the GO patients. In addition, *mVEP* amplitudes and latencies combined analysis improved the last sensitivity of the *mVEP*.
3. There were no significant correlations between the *mVEP* amplitudes and latencies and any of the studied parameters of the clinical examination, except the intraocular pressure.
4. Twenty-two per cent of the eyes in GO patients showed diffuse, non-glaucomatous and non-reproducible visual field defects. Scotomas detected in Humphrey perimetry were not correlated spatially with *mVEP* defects reflecting the great variability and uncertainty of the results of the perimetry in patients with GO.
5. Nineteen percent of GO patients met diagnostic criteria for OHT, but none met clinical criteria for diagnosis of glaucomatous neuropathy. The intraocular pressure elevation, especially in supraduction, significantly correlated with delayed latencies of *mVEP*, but not with Humphrey perimetry variables nor with those of OCT. A larger follow-up study

should determine whether these patients with GO and OHT have an increased relative risk of developing a glaucomatous neuropathy.

6. The OCT showed that the total average thickness and temporal nerve fiber layer of the retina was normal, suggesting the absence of axonal degeneration of retinal ganglion cells in this group of patients with GO and subclinical optic neuropathy. There were no significant correlations between the values of the OCT and *mVEP* amplitudes and latencies, likewise with the clinical assessment and Humphrey perimetry.
7. MRI showed that the volume of the extraocular muscles was significantly increased in patients with GO, especially the medial rectus muscle and inferior rectus, and the SIR values in the more swollen extraocular muscle. However, the correlations between these volumetric measurements and SIR values and the amplitudes and latencies *mVEP* records were not significant, suggesting that determinations of these measures cannot be considered good indicators of optic nerve involvement, as has been previously suggested.

Bibliografía

BIBLIOGRAFÍA

1. Burch HB, Wartofsky L. Graves' ophthalmopathy: current concepts regarding pathogenesis and management. **Endocr Rev** 1993;14(6):747-93.
2. Gerding MN, Terwee CB, Dekker FW, Koornneef L, Prummel MF, Wiersinga WM. Quality of life in patients with Graves' ophthalmopathy is markedly decreased: measurement by the medical outcomes study instrument. **Thyroid** 1997;7(6):885-9.
3. Lazarus JH, Marino M. Orbit-Thyroid relationship. Basel: Karger; 2007.
4. Fatourehchi V. Localized myxedema and Thyroid acropachy. 9 ed. New York: Lippincott Williams&Wilkins; 2005.
5. Duke-Elde S, MacFault A. Orbital involvement in general disease. London Henry Kimpton; 1974.
6. Hall R, Owen SG, Smart GA. Evidence for genetic predisposition to formation of thyroid autoantibodies. **Lancet** 1960;2(7143):187-8.
7. Mourits MP. Historical Notes on Graves' Disease Basel: S.Karger AG.; 2007.
8. Rundle F. Management of exoftalmos and related ocular changes in Graves' Disease **Metabolism**. 1957(6):36-48.
9. Hales JB, FF R. Ocular changes in Graves' Disease : a long-term follow-up study . **Q.J.Med.** 1960(29):113-126.
10. Rundle F. Eye signs of Graves' Disease. **clin Sci** 1945(5):177-197.
11. Kriss JP, Konishi J, Herman M. Studies on the pathogenesis of Graves' ophthalmopathy (with some related observations regarding therapy). **Recent Prog Horm Res** 1975;31:533-66.
12. Bartalena L, Marcocci C, Chiovato L, Laddaga M, Lepri G, Andreani D, et al. Orbital cobalt irradiation combined with systemic corticosteroids for Graves' ophthalmopathy: comparison with systemic corticosteroids alone. **J Clin Endocrinol Metab** 1983;56(6):1139-44.
13. Kahaly G, Schrezenmeir J, Krause U, Schweikert B, Meuer S, Muller W, et al. Cyclosporin and prednisone v. prednisone in treatment of Graves' ophthalmopathy: a controlled, randomized and prospective study. **Eur J Clin Invest** 1986;16(5):415-22.
14. Prummel MF, Mourits MP, Berghout A, Krenning EP, van der Gaag R, Koornneef L, et al. Prednisone and cyclosporine in the treatment of severe Graves' ophthalmopathy. **N Engl J Med** 1989;321(20):1353-9.
15. Bartalena L, Baldeschi L, Dickinson A, Eckstein A, Kendall-Taylor P, Marcocci C, et al. Consensus statement of the European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) on management of GO. **Eur J Endocrinol** 2008;158(3):273-85.
16. Marcocci C, Bartalena L, Bogazzi F, Panicucci M, Pinchera A. Studies on the occurrence of ophthalmopathy in Graves' disease. **Acta Endocrinol (Copenh)** 1989;120(4):473-8.

17. Wiersinga WM, Smit T, van der Gaag R, Koornneef L. Temporal relationship between onset of Graves' ophthalmopathy and onset of thyroïdal Graves' disease. **J Endocrinol Invest** 1988;11(8):615-9.
18. Gleeson H, Kelly W, Toft A, Dickinson J, Kendall-Taylor P, Fleck B, et al. Severe thyroid eye disease associated with primary hypothyroidism and thyroid-associated dermopathy. **Thyroid** 1999;9(11):1115-8.
19. Prummel MF, Wiersinga WM, Mourits MP, Koornneef L, Berghout A, van der Gaag R. Effect of abnormal thyroid function on the severity of Graves' ophthalmopathy. **Arch Intern Med** 1990;150(5):1098-101.
20. Tallstedt L, Lundell G, Blomgren H, Bring J. Does early administration of thyroxine reduce the development of Graves' ophthalmopathy after radioiodine treatment? **Eur J Endocrinol** 1994;130(5):494-7.
21. Heufelder AE, Bahn RS. Elevated expression in situ of selectin and immunoglobulin superfamily type adhesion molecules in retroocular connective tissues from patients with Graves' ophthalmopathy. **Clin Exp Immunol** 1993;91(3):381-9.
22. Sorisky A, Pardasani D, Gagnon A, Smith TJ. Evidence of adipocyte differentiation in human orbital fibroblasts in primary culture. **J Clin Endocrinol Metab** 1996;81(9):3428-31.
23. Valyasevi RW, Erickson DZ, Harteneck DA, Dutton CM, Heufelder AE, Jyonouchi SC, et al. Differentiation of human orbital preadipocyte fibroblasts induces expression of functional thyrotropin receptor. **J Clin Endocrinol Metab** 1999;84(7):2557-62.
24. Smith TJ, Koumas L, Gagnon A, Bell A, Sempowski GD, Phipps RP, et al. Orbital fibroblast heterogeneity may determine the clinical presentation of thyroid-associated ophthalmopathy. **J Clin Endocrinol Metab** 2002;87(1):385-92.
25. Lantz M, Vondrichova T, Parikh H, Frenander C, Ridderstrale M, Asman P, et al. Overexpression of immediate early genes in active Graves' ophthalmopathy. **J Clin Endocrinol Metab** 2005;90(8):4784-91.
26. Dorkhan M, Lantz M, Frid A, Groop L, Hallengren B. Treatment with a thiazolidinedione increases eye protrusion in a subgroup of patients with type 2 diabetes. **Clin Endocrinol (Oxf)** 2006(65):35-39.
27. Bartalena L, Wiersinga WM, Pinchera A. Graves' ophthalmopathy: state of the art and perspectives. **J Endocrinol Invest** 2004;27(3):295-301.
28. Orgiazzi J, editor. Pathogenesis. Basel: Wiersinga WM Kahaly GJ; 2007.
29. Valyasevi RW, Harteneck DA, Dutton CM, Bahn RS. Stimulation of adipogenesis, peroxisome proliferator-activated receptor-gamma (PPARgamma), and thyrotropin receptor by PPARgamma agonist in human orbital preadipocyte fibroblasts. **J Clin Endocrinol Metab** 2002;87(5):2352-8.
30. Wakelkamp IM, Bakker O, Baldeschi L, Wiersinga WM, Prummel MF. TSH-R expression and cytokine profile in orbital tissue of active vs. inactive Graves' ophthalmopathy patients. **Clin Endocrinol (Oxf)** 2003;58(3):280-7.

31. Zhang Q, Yang YM, Lv XY. Association of Graves' disease and Graves' ophthalmopathy with the polymorphisms in promoter and exon 1 of cytotoxic T lymphocyte associated antigen-4 gene. **J Zhejiang Univ Sci B** 2006;7(11):887-91.
32. Pritchard J, Han R, Horst N, Cruikshank WW, Smith TJ. Immunoglobulin activation of T cell chemoattractant expression in fibroblasts from patients with Graves' disease is mediated through the insulin-like growth factor I receptor pathway. **J Immunol** 2003;170(12):6348-54.
33. Smith TJ, Hoa N. Immunoglobulins from patients with Graves' disease induce hyaluronan synthesis in their orbital fibroblasts through the self-antigen, insulin-like growth factor-I receptor. **J Clin Endocrinol Metab** 2004;89(10):5076-80.
34. Gerding MN, Prummel MF, Wiersinga WM. Assessment of disease activity in Graves' ophthalmopathy by orbital ultrasonography and clinical parameters. **Clin Endocrinol (Oxf)** 2000;52(5):641-6.
35. Kvetny J, Puhakka KB, Rohl L. Magnetic resonance imaging determination of extraocular eye muscle volume in patients with thyroid-associated ophthalmopathy and proptosis. **Acta Ophthalmol Scand** 2006;84(3):419-23.
36. Mourits MP, Prummel MF, Wiersinga WM, Koornneef L. Clinical activity score as a guide in the management of patients with Graves' ophthalmopathy. **Clin Endocrinol (Oxf)** 1997;47(1):9-14.
37. Eckstein AK, Plicht M, Lax H, Neuhauser M, Mann K, Lederbogen S, et al. Thyrotropin receptor autoantibodies are independent risk factors for Graves' ophthalmopathy and help to predict severity and outcome of the disease. **J Clin Endocrinol Metab** 2006;91(9):3464-70.
38. Pappa A, Lawson JM, Calder V, Fells P, Lightman S. T cells and fibroblasts in affected extraocular muscles in early and late thyroid associated ophthalmopathy. **Br J Ophthalmol** 2000;84(5):517-22.
39. Kazim M, Goldberg RA, Smith TJ. Insights into the pathogenesis of thyroid-associated orbitopathy: evolving rationale for therapy. **Arch Ophthalmol** 2002;120(3):380-6.
40. Drexhage HA. Are there more than antibodies to the thyroid-stimulating hormone receptor that meet the eye in Graves' disease? **Endocrinology** 2006;147(1):9-12.
41. Krassas GE, Wiersinga W. Smoking and autoimmune thyroid disease: the plot thickens. **Eur J Endocrinol** 2006;154(6):777-80.
42. Tallstedt L, Lundell G, Topping O, Wallin G, Ljunggren JG, Blomgren H, et al. Occurrence of ophthalmopathy after treatment for Graves' hyperthyroidism. The Thyroid Study Group. **N Engl J Med** 1992;326(26):1733-8.
43. Manji N, Carr-Smith JD, Boelaert K, Allahabadia A, Armitage M, Chatterjee VK, et al. Influences of age, gender, smoking, and family history on autoimmune thyroid disease phenotype. **J Clin Endocrinol Metab** 2006;91(12):4873-80.

44. Villanueva R, Inzerillo AM, Tomer Y, Barbesino G, Meltzer M, Concepcion ES, et al. Limited genetic susceptibility to severe Graves' ophthalmopathy: no role for CTLA-4 but evidence for an environmental etiology. **Thyroid** 2000;10(9):791-8.
45. Dechairo BM, Zabaneh D, Collins J, Brand O, Dawson GJ, Green AP, et al. Association of the TSHR gene with Graves' disease: the first disease specific locus. **Eur J Hum Genet** 2005;13(11):1223-30.
46. Vaidya B, Oakes E, Imrie H, Perros P, Kendall-Taylor P, Pearce S. CTLA4 exon 1 and intron 1 polymorphism, but not with the promoter polymorphism. **Clin. Endocrinol. (Oxf)** 2003;58(5):732-735.
47. Bartalena L, Pinchera A, Marcocci C. Management of Graves' ophthalmopathy: reality and perspectives. **Endocr Rev** 2000;21(2):168-99.
48. Wiersinga WM, Bartalena L. Epidemiology and prevention of Graves' ophthalmopathy. **Thyroid** 2002;12(10):855-60.
49. Bartley GB. The epidemiologic characteristics and clinical course of ophthalmopathy associated with autoimmune thyroid disease in Olmsted County, Minnesota. **Trans Am Ophthalmol Soc** 1994;92:477-588.
50. Perros P, Kendall-Taylor P. Natural history of thyroid eye disease. **Thyroid** 1998;8(5):423-5.
51. Prummel MF, Bakker A, Wiersinga WM, Baldeschi L, Mourits MP, Kendall-Taylor P, et al. Multi-center study on the characteristics and treatment strategies of patients with Graves' orbitopathy: the first European Group on Graves' Orbitopathy experience. **Eur J Endocrinol** 2003;148(5):491-5.
52. Kendler DL, Lippa J, Rootman J. The initial clinical characteristics of Graves' orbitopathy vary with age and sex. **Arch Ophthalmol** 1993;111(2):197-201.
53. Perros P, Crombie AL, Matthews JN, Kendall-Taylor P. Age and gender influence the severity of thyroid-associated ophthalmopathy: a study of 101 patients attending a combined thyroid-eye clinic. **Clin Endocrinol (Oxf)** 1993;38(4):367-72.
54. Krassas GE, Segni M, Wiersinga WM. Childhood Graves' ophthalmopathy: results of a European questionnaire study. **Eur J Endocrinol** 2005;153(4):515-21.
55. Krassas GE, Gogakos A. Thyroid-associated ophthalmopathy in juvenile Graves' disease--clinical, endocrine and therapeutic aspects. **J Pediatr Endocrinol Metab** 2006;19(10):1193-206.
56. Han S, Zhang S, Zhang W, Li R, Li Y, Wang Z, et al. CTLA4 polymorphisms and ophthalmopathy in Graves' disease patients: association study and meta-analysis. **Hum Immunol** 2006;67(8):618-26.
57. Perros P, Anwar A, Toft A. Evidence for a decline in the incidence and severity of thyroid-associated ophthalmopathy: twenty years experience of a large thyroid clinic. **J. Endocrinol** 1996(148(suppl)):253.

58. Weetman AP, Wiersinga WM. Current management of thyroid-associated ophthalmopathy in Europe. Results of an international survey. **Clin Endocrinol (Oxf)** 1998;49(1):21-8.
59. Fishman DR, Benes SC. Upgaze intraocular pressure changes and strabismus in Graves' ophthalmopathy. **J Clin Neuroophthalmol** 1991;11(3):162-5.
60. Kalmann R, Mourits MP. Prevalence and management of elevated intraocular pressure in patients with Graves' orbitopathy. **Br J Ophthalmol** 1998;82(7):754-7.
61. Kalmann R, Mourits MP. Diabetes mellitus: a risk factor in patients with Graves' orbitopathy. **Br J Ophthalmol** 1999;83(4):463-5.
62. Neigel JM, Rootman J, Belkin RI, Nugent RA, Drance S, Beattie C, et al. Dysthyroid optic neuropathy: the crowded orbital apex syndrome. **Ophthalmology** 1988(95):1513-1521.
63. Mourits MP, Koornneef L, Wiersinga WM, Prummel MF, Berghout A, van der Gaag R. Orbital decompression for Graves' ophthalmopathy by inferomedial, by inferomedial plus lateral, and by coronal approach. **Ophthalmology** 1990;97(5):636-41.
64. Drachman DB. Myasthenia Gravis. **N.England.J.Med.** 1994(330):1797.
65. Soroudi AE, Goldberg RA, McCann JD. Prevalence of asymmetric exophthalmos in Graves orbitopathy. **Ophthal Plast Reconstr Surg** 2004;20(3):224-5.
66. Dickinson AJ, Perros P. Controversies in the clinical evaluation of active thyroid-associated orbitopathy: use of detailed protocol with comparative photographs for objective assessment. **Clin Endocrinol (Oxf)** 2001;20(3):224-5.
67. Bartley GB, Gorman CA. Diagnostic criteria for Graves' ophthalmopathy. **Am J Ophthalmol** 1995;119(6):792-5.
68. Prummel M, Wiersinga W, Mourits M. Assessment of disease activity of ophthalmopathy. London: Kluwer Academic Publishers.; 2000.
69. Bartley GB, Fatourehchi V, Kadrmash EF, Jacobsen SJ, Ilstrup DM, Garrity JA, et al. Clinical features of Graves' ophthalmopathy in an incidence cohort. **Am J Ophthalmol** 1996;121(3):284-90.
70. Gupta A, Sadeghi PB, Akpek EK. Occult thyroid eye disease in patients presenting with dry eye symptoms. **Am J Ophthalmol** 2009;147(5):919-23.
71. McKeag D, Lane C, Lazarus JH, Baldeschi L, Boboridis K, Dickinson AJ, et al. Clinical features of dysthyroid optic neuropathy: a European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO) survey. **Br J Ophthalmol** 2007;91(4):455-8.
72. Mourits MP, Koornneef L, Wiersinga WM, Prummel MF, Berghout A, van der Gaag R. Clinical criteria for the assessment of disease activity in Graves' ophthalmopathy: a novel approach. **Br J Ophthalmol** 1989;73(8):639-44.
73. Martins JR, Furlanetto RP, Oliveira LM, Mendes A, Passerotti CC, Chiamolera MI, et al. Comparison of practical methods for urinary glycosaminoglycans and serum hyaluronan with clinical activity scores in patients with Graves' ophthalmopathy. **Clin Endocrinol (Oxf)** 2004;60(6):726-33.

74. Hiromatsu Y, Kojima K, Ishisaka N, Tanaka K, Sato M, Nonaka K, et al. Role of magnetic resonance imaging in thyroid-associated ophthalmopathy: its predictive value for therapeutic outcome of immunosuppressive therapy. **Thyroid** 1992;2(4):299-305.
75. Just M, Kahaly G, Higer HP, Rosler HP, Kutzner J, Beyer J, et al. Graves ophthalmopathy: role of MR imaging in radiation therapy. **Radiology** 1991;179(1):187-90.
76. Prummel MF, Gerding MN, Zonneveld FW, Wiersinga WM. The usefulness of quantitative orbital magnetic resonance imaging in Graves' ophthalmopathy. **Clin Endocrinol (Oxf)** 2001;54(2):205-9.
77. Gerding MN, van der Zant FM, van Royen EA, Koornneef L, Krenning EP, Wiersinga WM, et al. Octreotide-scintigraphy is a disease-activity parameter in Graves' ophthalmopathy. **Clin Endocrinol (Oxf)** 1999;50(3):373-9.
78. Konuk O, Atasever T, Unal M, Ayvaz G, Yetkin I, Cakir N, et al. Orbital gallium-67 scintigraphy in Graves' ophthalmopathy: a disease activity parameter that predicts the therapeutic response to immunosuppressive treatment. **Thyroid** 2005;15(4):358-63.
79. Terwee CB, Prummel MF, Gerding MN, Kahaly GJ, Dekker FW, Wiersinga WM. Measuring disease activity to predict therapeutic outcome in Graves' ophthalmopathy. **Clin Endocrinol (Oxf)** 2005;62(2):145-55.
80. Werner MC. Modification of the classification of the eye changes of Graves' disease. **Am.J.Ophthalmol.** 1977(83):725-727.
81. Feldon SE, Muramatsu S, Weiner JM. Clinical classification of Graves' ophthalmopathy. Identification of risk factors for optic neuropathy. **Arch Ophthalmol** 1984;102(10):1469-72.
82. Birchall D, Goodall KL, Noble JL, Jackson A. Graves ophthalmopathy: intracranial fat prolapse on CT images as an indicator of optic nerve compression. **Radiology** 1996;200(1):123-7.
83. Koornneef L, Schmidt ED, Van der Gaag R. The Orbit: structure, autoantigens and pathology. Oxford: Blackwell Scientific Publications; 1990.
84. Prummel MF, Wiersinga WM. Smoking and risk of Graves' disease. **JAMA** 1993;269(4):479-82.
85. Trobe JD, Glaser JS, P. L. Disthyroid Optic Neuropathy. Clinical profile and rationale for management. **Arch Ophthalmol** 1978(96):1199-209.
86. Neigel JM, Rootman J, Belkin RI, Nugent RA, Drance SM, Beattie CW, et al. Dysthyroid optic neuropathy. The crowded orbital apex syndrome. **Ophthalmology** 1988;95(11):1515-21.
87. Trobe JD. Optic nerve involvement in dysthyroidism. **Ophthalmology** 1981;88(6):488-92.
88. Warren JD, Spector JG, Burde R. Long-term follow-up and recent observations on 305 cases of orbital decompression for dysthyroid orbitopathy. **Laryngoscope** 1989;99(1):35-40.
89. Ohtsuka K. Intraocular pressure and proptosis in 95 patients with Graves ophthalmopathy. **Am J Ophthalmol** 1997;124(4):570-2.

90. Jamsen K. Thyroid disease, a risk factor for optic neuropathy mimicking normal-tension glaucoma. **Acta Ophthalmol Scand** 1996;74(5):456-60.
91. Hartmann K, Meyer-Schwickerath R. Measurement of venous outflow pressure in the central retinal vein to evaluate intraorbital pressure in Graves' ophthalmopathy: a preliminary report. **Strabismus** 2000;8(3):187-93.
92. Dayan CM, Dayan MR. Dysthyroid optic neuropathy: a clinical diagnosis or a definable entity? **Br J Ophthalmol** 2007;91(4):409-10.
93. Huang D, Swanson EA, Lin CP, Schuman JS, Stinson WG, Chang W, et al. Optical coherence tomography. **Science** 1991;254(5035):1178-81.
94. Hee MR, Izatt JA, Swanson EA, Huang D, Schuman JS, Lin CP, et al. Optical coherence tomography of the human retina. **Arch Ophthalmol** 1995;113(3):325-32.
95. Chen TC, Cense B, Miller JW, Rubin PA, Deschler DG, Gragoudas ES, et al. Histologic correlation of in vivo optical coherence tomography images of the human retina. **Am J Ophthalmol** 2006;141(6):1165-8.
96. Carpineto P, Ciancaglini M, Zuppari E, Falconio G, Doronzo E, Mastropasqua L. Reliability of nerve fiber layer thickness measurements using optical coherence tomography in normal and glaucomatous eyes. **Ophthalmology** 2003;110(1):190-5.
97. Hoffmann EM, Bowd C, Medeiros FA, Boden C, Grus FH, Bourne RR, et al. Agreement among 3 optical imaging methods for the assessment of optic disc topography. **Ophthalmology** 2005;112(12):2149-56.
98. Bowd C, Weinreb RN, Williams JM, Zangwill LM. The retinal nerve fiber layer thickness in ocular hypertensive, normal, and glaucomatous eyes with optical coherence tomography. **Arch Ophthalmol** 2000;118(1):22-6.
99. Hougaard JL, Kessel L, Sander B, Kyvik KO, Sorensen TI, Larsen M. Evaluation of heredity as a determinant of retinal nerve fiber layer thickness as measured by optical coherence tomography. **Invest Ophthalmol Vis Sci** 2003;44(7):3011-6.
100. Neubauer AS, Krieglstein TR, Chryssafis C, Thiel M, Kampik A. Comparison of optical coherence tomography and fundus photography for measuring the optic disc size. **Ophthalmic Physiol Opt** 2006;26(1):13-8.
101. Schuman JS, Pedut-Kloizman T, Hertzmark E, Hee MR, Wilkins JR, Coker JG, et al. Reproducibility of nerve fiber layer thickness measurements using optical coherence tomography. **Ophthalmology** 1996;103(11):1889-98.
102. Blumenthal EZ, Williams JM, Weinreb RN, Girkin CA, Berry CC, Zangwill LM. Reproducibility of nerve fiber layer thickness measurements by use of optical coherence tomography. **Ophthalmology** 2000;107(12):2278-82.
103. Varma R, Bazzaz S, Lai M. Optical tomography-measured retinal nerve fiber layer thickness in normal latinos. **Invest Ophthalmol Vis Sci** 2003;44(8):3369-73.

104. Kanamori A, Escano MF, Eno A, Nakamura M, Maeda H, Seya R, et al. Evaluation of the effect of aging on retinal nerve fiber layer thickness measured by optical coherence tomography. **Ophthalmologica** 2003;217(4):273-8.
105. Hougaard JL, Ostensfeld C, Heijl A, Bengtsson B. Modelling the normal retinal nerve fibre layer thickness as measured by Stratus optical coherence tomography. **Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol** 2006;244(12):1607-14.
106. Menke MN, Feke GT, Trempe CL. OCT measurements in patients with optic disc edema. **Invest Ophthalmol Vis Sci** 2005;46(10):3807-11.
107. Guedes V, Schuman JS, Hertzmark E, Wollstein G, Correnti A, Mancini R, et al. Optical coherence tomography measurement of macular and nerve fiber layer thickness in normal and glaucomatous human eyes. **Ophthalmology** 2003;110(1):177-89.
108. Wollstein G, Schuman JS, Price LL, Aydin A, Beaton SA, Stark PC, et al. Optical coherence tomography (OCT) macular and peripapillary retinal nerve fiber layer measurements and automated visual fields. **Am J Ophthalmol** 2004;138(2):218-25.
109. Marraffa M, Mansoldo C, Morbio R, De Natale R, Tomazzoli L, Bonomi L. Does nerve fiber layer thickness correlate with visual field defects in glaucoma? A study with the nerve fiber analyzer. **Ophthalmologica** 1997;211(6):338-40.
110. Schuman JS, Hee MR, Puliafito CA, Wong C, Pedut-Kloizman T, Lin CP, et al. Quantification of nerve fiber layer thickness in normal and glaucomatous eyes using optical coherence tomography. **Arch Ophthalmol** 1995;113(5):586-96.
111. Williams ZY, Schuman JS, Gamell L, Nemi A, Hertzmark E, Fujimoto JG, et al. Optical coherence tomography measurement of nerve fiber layer thickness and the likelihood of a visual field defect. **Am J Ophthalmol** 2002;134(4):538-46.
112. Kanamori A, Nakamura M, Escano MF, Seya R, Maeda H, Negi A. Evaluation of the glaucomatous damage on retinal nerve fiber layer thickness measured by optical coherence tomography. **Am J Ophthalmol** 2003;135(4):513-20.
113. Pieroth L, Schuman JS, Hertzmark E, Hee MR, Wilkins JR, Coker J, et al. Evaluation of focal defects of the nerve fiber layer using optical coherence tomography. **Ophthalmology** 1999;106(3):570-9.
114. Jeoung JW, Park KH, Kim TW, Khwarg SI, Kim DM. Diagnostic ability of optical coherence tomography with a normative database to detect localized retinal nerve fiber layer defects. **Ophthalmology** 2005;112(12):2157-63.
115. Teesalu P, Tuulonen A, Airaksinen PJ. Optical coherence tomography and localized defects of the retinal nerve fiber layer. **Acta Ophthalmol Scand** 2000;78(1):49-52.
116. Soliman MA, Van Den Berg TJ, Ismaeil AA, De Jong LA, De Smet MD. Retinal nerve fiber layer analysis: relationship between optical coherence tomography and red-free photography. **Am J Ophthalmol** 2002;133(2):187-95.

117. Zangwill LM, Williams J, Berry CC, Knauer S, Weinreb RN. A comparison of optical coherence tomography and retinal nerve fiber layer photography for detection of nerve fiber layer damage in glaucoma. **Ophthalmology** 2000;107(7):1309-15.
118. Pons ME, Ishikawa H, Gurses-Ozden R, Liebmann JM, Dou HL, Ritch R. Assessment of retinal nerve fiber layer internal reflectivity in eyes with and without glaucoma using optical coherence tomography. **Arch Ophthalmol** 2000;118(8):1044-7.
119. El Beltagi TA, Bowd C, Boden C, Amini P, Sample PA, Zangwill LM, et al. Retinal nerve fiber layer thickness measured with optical coherence tomography is related to visual function in glaucomatous eyes. **Ophthalmology** 2003;110(11):2185-91.
120. Garway-Heath DF, Poinoosawmy D, Fitzke FW, Hitchings RA. Mapping the visual field to the optic disc in normal tension glaucoma eyes. **Ophthalmology** 2000;107(10):1809-15.
121. Gardiner SK, Johnson CA, Cioffi GA. Evaluation of the structure-function relationship in glaucoma. **Invest Ophthalmol Vis Sci** 2005;46(10):3712-7.
122. Parisi V, Manni G, Gandolfi SA, Centofanti M, Colacino G, Bucci MG. Visual function correlates with nerve fiber layer thickness in eyes affected by ocular hypertension. **Invest Ophthalmol Vis Sci** 1999;40(8):1828-33.
123. Parisi V, Manni G, Spadaro M, Colacino G, Restuccia R, Marchi S, et al. Correlation between morphological and functional retinal impairment in multiple sclerosis patients. **Invest Ophthalmol Vis Sci** 1999;40(11):2520-7.
124. Parisi V. Correlation between morphological and functional retinal impairment in patients affected by ocular hypertension, glaucoma, demyelinating optic neuritis and Alzheimer's disease. **Semin Ophthalmol** 2003;18(2):50-7.
125. Sergott RC. Optical coherence tomography: measuring in-vivo axonal survival and neuroprotection in multiple sclerosis and optic neuritis. **Curr Opin Ophthalmol** 2005;16(6):346-50.
126. Pro MJ, Pons ME, Liebmann JM, Ritch R, Zafar S, Lefton D, et al. Imaging of the optic disc and retinal nerve fiber layer in acute optic neuritis. **J Neurol Sci** 2006;250(1-2):114-9.
127. Medeiros FA, Moura FC, Vessani RM, Susanna R, Jr. Axonal loss after traumatic optic neuropathy documented by optical coherence tomography. **Am J Ophthalmol** 2003;135(3):406-8.
128. Zoumalan CI, Agarwal M, Sadun AA. Optical coherence tomography can measure axonal loss in patients with ethambutol-induced optic neuropathy. **Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol** 2005;243(5):410-6.
129. Kanamori A, Nakamura M, Matsui N, Nagai A, Nakanishi Y, Kusuhashi S, et al. Optical coherence tomography detects characteristic retinal nerve fiber layer thickness corresponding to band atrophy of the optic discs. **Ophthalmology** 2004;111(12):2278-83.
130. Monteiro ML, Leal BC, Moura FC, Vessani RM, Medeiros FA. Comparison of retinal nerve fibre layer measurements using optical coherence tomography versions 1 and 3 in eyes with band atrophy of the optic nerve and normal controls. **Eye** 2007;21(1):16-22.

131. Barboni P, Savini G, Valentino ML, Montagna P, Cortelli P, De Negri AM, et al. Retinal nerve fiber layer evaluation by optical coherence tomography in Leber's hereditary optic neuropathy. **Ophthalmology** 2005;112(1):120-6.
132. Danesh-Meyer HV, Carroll SC, Foroozan R, Savino PJ, Fan J, Jiang Y, et al. Relationship between retinal nerve fiber layer and visual field sensitivity as measured by optical coherence tomography in chiasmal compression. **Invest Ophthalmol Vis Sci** 2006;47(11):4827-35.
133. Karam EZ, Hedges TR. Optical coherence tomography of the retinal nerve fibre layer in mild papilloedema and pseudopapilloedema. **Br J Ophthalmol** 2005;89(3):294-8.
134. Forte R, Bonavolonta P, Vassallo P. Evaluation of Retinal Nerve Fiber Layer with Optic Nerve Tracking Optical Coherence Tomography in Thyroid-Associated Orbitopathy. **Ophthalmologica** 2009;224(2):116-121.
135. Diem R, Tschirne A, Bahr M. Decreased amplitudes in multiple sclerosis patients with normal visual acuity: a VEP study. **J Clin Neurosci** 2003;10(1):67-70.
136. Reagan D. Human Brain Electrophysiology: Evoked potentials and Evoked Magnetic fields in Science and Medicine. New York.NY: Elsevier; 1989.
137. Holmes G. **Brain** 1931(159):470-479.
138. Horton JC, Hoyt WF. The representation of the visual field in human striate cortex. A revision of the classic Holmes map. **Arch Ophthalmol** 1991;109(6):816-24.
139. DeVoe RC, Ripps H, Vaughan HG, Jr. Cortical responses to stimulation of the human fovea. **Vision Res** 1968;8(2):135-47.
140. Oken BS, Chiappa KH, Gill E. Normal temporal variability of the P100. **Electroencephalogr Clin Neurophysiol** 1987;68(2):153-6.
141. Sokol S, Moskowitz A, Towle VL. Age-related changes in the latency of the visual evoked potential: influence of check size. **Electroencephalogr Clin Neurophysiol** 1981;51(5):559-62.
142. Sokol S, Moskowitz A. Effect of retinal blur on the peak latency of the pattern evoked potential. **Vision Res** 1981;21(8):1279-86.
143. Sokol S, Domar A, Moskowitz A. Pattern evoked potential latency and contrast sensitivity in glaucoma and ocular hypertension.: Dr W JunK BV 1981.
144. Batch J, Lepre F. Early diagnosis pf Graves's optic neuropathy using visual evoked responses. **Post Med J** 1990;66:664-666.
145. Odom J, Bach M, Barber C. Visual evoked potentials standard. **Doc Ophthalmol** 2004;108:115-123.
146. Burke W, Cottee L, Garvey J. Selective degeneration of optic nerve fibres in the cat produced by pressure block. **J Physiol** 1986;376:461-476.
147. Tsaloumas MD, Good PA, Burdon MA, Misson GP. Flash and pattern visual evoked potentials in the diagnosis and monitoring of dysthyroid optic neuropathy. **Eye** 1994;8 (Pt 6):638-45.

148. Ikeda H, Tremain K. Neurophysiological investigation in optic nerve disease: combined assessment of the VER and ERG. **Br J Ophthalmol** 1978;62:227-239.
149. Wijngaarde R, GHM VL. Pattern evoked potentials in endocrine orbitopathy. **Doc Ophthalmol** 1979(48):327-332.
150. Setala K, Raitta C, Valimaki M, Katevuo K, Lamberg BA. Visual evoked potentials in Basedow's ophthalmopathy before and after orbital decompression or retrobulbar irradiation. **Exp Clin Endocrinol** 1991;97(2-3):344-7.
151. Ambrosio G, Ferrara G, Vitale R, De Marco R. Visual evoked potentials in patients with Graves' ophthalmopathy complicated by ocular hypertension and suspect glaucoma or dysthyroid optic neuropathy. **Doc Ophthalmol** 2003;106(2):99-104.
152. Setala K, Raitta C, Valimaki M, Katevuo V, Lamberg BA. The value of visual evoked potentials in optic neuropathy of Graves' disease. **J Endocrinol Invest** 1992;15(11):821-6.
153. Acaroglu G, Simsek T, Ozalp S, Mutluay A. Subclinical optic neuropathy in Graves' orbitopathy. **Jpn J Ophthalmol** 2003;47(5):459-62.
154. Pawlowski P, Mysliwiec J, Mrugacz M, Bakunowicz-Lazarczyk A, Gorska M. Pattern visual evoked potentials in the early diagnosis of optic neuropathy in the course of Graves' ophthalmopathy. **Endokrynol Pol** 2006;57(2):122-6.
155. Salvi M, Spaggiari E, Neri F, Macaluso C, Gardini E, Ferrozzi F, et al. The study of visual evoked potentials in patients with thyroid-associated ophthalmopathy identifies asymptomatic optic nerve involvement. **J Clin Endocrinol Metab** 1997;82(4):1027-30.
156. Spadea L, Bianco G, Dragani T, Balestrazzi E. Early detection of P-VEP and PERG changes in ophthalmic Graves' disease. **Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol** 1997;235(8):501-5.
157. Weinstein G, Odom J, Cavender s. Visual evoked potentials and electroretinography in neurologic evaluation. **Rev neurol Clin** 1991;9:225-242.
158. Baseler HA, Sutter EE, Klein SA, Carney T. The topography of visual evoked response properties across the visual field. **Electroencephalogr Clin Neurophysiol** 1994;90(1):65-81.
159. Baseler H, Sutter E, Klein S, Carney T. The topography of visual evoked response properties across the visual field. **Electroencephal.Clin. Neurophysiol.** 1994(90):65-81.
160. Sutter E. The fast m-transform: a fast computation of cross-correlations with binary m-sequences. **Soc.Ind.Appl.Math.** 1991(20):686-694.
161. Klistorner A, Graham SL. Objective perimetry in glaucoma. **Ophthalmology** 2000;107(12):2283-99.
162. Hood DC, Odel JG, Zhang X. Tracking the recovery of local optic nerve function after optic neuritis: a multifocal VEP study. **Invest Ophthalmol Vis Sci** 2000;41(12):4032-8.
163. Betsuin Y, Mashima Y, Ohde H, Inoue R, Oguchi Y. Clinical application of the multifocal VEPs. **Curr Eye Res** 2001;22(1):54-63.

164. Semela L, Yang EB, Hedges TR, Vuong L, Odel JG, Hood DC. Multifocal visual-evoked potential in unilateral compressive optic neuropathy. **Br J Ophthalmol** 2007;91(4):445-8.
165. Hood DC, Thienprasiddhi P, Greenstein VC, Winn BJ, Ohri N, Liebmann JM, et al. Detecting early to mild glaucomatous damage: a comparison of the multifocal VEP and automated perimetry. **Invest Ophthalmol Vis Sci** 2004;45(2):492-8.
166. Odel JG, Rodarte C, EB Y. A quantitative measure of multifocal visual evoked potential latencies in ischemic neuropathy and optic neuritis. En: ARVO, editor.; 2005.
167. Hasegawa S, Abe H. Mapping of glaucomatous visual field defects by multifocal VEPs. **Invest Ophthalmol Vis Sci** 2001;42(13):3341-8.
168. Kennerdell JS, Rosenbaum AE, M.H. E-H. Apical Optic Nerve Compression of Dysthyroid Optic Neuropathy on Computed Tomography. **Arch Ophthalmol** 1981;99:807-809.
169. Klistorner AI, Graham SL, Grigg J, Balachandran C. Objective perimetry using the multifocal visual evoked potential in central visual pathway lesions. **Br J Ophthalmol** 2005;89(6):739-44.
170. Danesh-Meyer HV, Carroll SC, Gaskin BJ, Gao A, Gamble GD. Correlation of the multifocal visual evoked potential and standard automated perimetry in compressive optic neuropathies. **Invest Ophthalmol Vis Sci** 2006;47(4):1458-63.
171. Semela L, Hedges TR, Vuong L. Serial multifocal visual Evoked potential recordings in compressive optic neuropathy. **Ophthalmic Surg Lasers Imaging** 2007;38(3):250-3.
172. Hood DC, Odel JG, Winn BJ. The multifocal visual evoked potential. **J Neuroophthalmol** 2003;23(4):279-89.
173. Weetman AP, McGregor AM, Hall R. Ocular manifestations of Graves' disease: a review. **J R Soc Med** 1984;77(11):936-42.
174. Nagy EV, Toth J, Kaldi I, Damjanovich J, Mezosi E, Lenkey A, et al. Graves' ophthalmopathy: eye muscle involvement in patients with diplopia. **Eur J Endocrinol** 2000;142(6):591-7.
175. Kahaly GJ. Recent developments in Graves' ophthalmopathy imaging. **J Endocrinol Invest** 2004;27(3):254-8.
176. Firbank MJ, Harrison RM, Williams ED, Coulthard A. Measuring extraocular muscle volume using dynamic contours. **Magn Reson Imaging** 2001;19(2):257-65.
177. Szucs-Farkas Z, Toth J, Balazs E, Galuska L, Burman KD, Karanyi Z, et al. Using morphologic parameters of extraocular muscles for diagnosis and follow-up of Graves' ophthalmopathy: diameters, areas, or volumes? **AJR Am J Roentgenol** 2002;179(4):1005-10.
178. Lennerstrand G, Tian S, Isberg B, Landau Hogbeck I, Bolzani R, Tallstedt L, et al. Magnetic resonance imaging and ultrasound measurements of extraocular muscles in thyroid-associated ophthalmopathy at different stages of the disease. **Acta Ophthalmol Scand** 2007;85(2):192-201.

179. Nishida Y, Tian S, Isberg B, Hayashi O, Tallstedt L, Lennerstrand G. Significance of orbital fatty tissue for exophthalmos in thyroid-associated ophthalmopathy. **Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol** 2002;240(7):515-20.
180. Szucs-Farkas Z, Toth J, Kollar J, Galuska L, Burman KD, Boda J, et al. Volume changes in intra- and extraorbital compartments in patients with Graves' ophthalmopathy: effect of smoking. **Thyroid** 2005;15(2):146-51.
181. Nishida Y, Tian S, Isberg B, Tallstedt L, Lennerstrand G. MRI measurements of orbital tissues in dysthyroid ophthalmopathy. **Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol** 2001;239(11):824-31.
182. Bijlsma WR, Mourits MP. Radiologic measurement of extraocular muscle volumes in patients with Graves' orbitopathy: a review and guideline. **Orbit** 2006;25(2):83-91.
183. Villadolid MC, Yokoyama N, Izumi M, Nishikawa T, Kimura H, Ashizawa K, et al. Untreated Graves' disease patients without clinical ophthalmopathy demonstrate a high frequency of extraocular muscle (EOM) enlargement by magnetic resonance. **J Clin Endocrinol Metab** 1995;80(9):2830-3.
184. Ben Simon GJ, Syed HM, Douglas R, McCann JD, Goldberg RA. Extraocular muscle enlargement with tendon involvement in thyroid-associated orbitopathy. **Am J Ophthalmol** 2004;137(6):1145-7.
185. Hosten N, Sander B, Cordes M, Schubert CJ, Schorner W, Felix R. Graves ophthalmopathy: MR imaging of the orbits. **Radiology** 1989;172(3):759-62.
186. Ohnishi T, Noguchi S, Murakami N, Tajiri J, Harao M, Kawamoto H, et al. Extraocular muscles in Graves ophthalmopathy: usefulness of T2 relaxation time measurements. **Radiology** 1994;190(3):857-62.
187. Sillaire I, Ravel A, Dalens H, Garcier JM, Boyer L. [Graves' ophthalmopathy: usefulness of T2 weighted muscle signal intensity]. **J Radiol** 2003;84(2 Pt 1):139-42.
188. Hoh HB, Laitt RD, Wakeley C, Kabala J, Goddard P, Potts MJ, et al. The STIR sequence MRI in the assessment of extraocular muscles in thyroid eye disease. **Eye** 1994;8 (Pt 5):506-10.
189. Armstrong SJ, Wakeley CJ, Goddard PR, Watt I. Review of the use of MRI in soft tissue lesions. **Clin Radiol** 1992;46(5):311-7.
190. Sato M, Hiromatsu Y, Tanaka K, Nonaka K, Kojima K, Nishimura H, et al. [Prediction for effectiveness of steroid pulse therapy by MRI in Graves' ophthalmopathy]. **Nippon Naibunpi Gakkai Zasshi** 1992;68(3):143-53.
191. Mayer E, Herdman G, Burnett C, Kabala J, Goddard P, Potts MJ. Serial STIR magnetic resonance imaging correlates with clinical score of activity in thyroid disease. **Eye** 2001;15(Pt 3):313-8.
192. Mayer EJ, Fox DL, Herdman G, Hsuan J, Kabala J, Goddard P, et al. Signal intensity, clinical activity and cross-sectional areas on MRI scans in thyroid eye disease. **Eur J Radiol** 2005;56(1):20-4.

193. Kirsch EC, Kaim AH, De Oliveira MG, von Arx G. Correlation of signal intensity ratio on orbital MRI-TIRM and clinical activity score as a possible predictor of therapy response in Graves' orbitopathy-a pilot study at 1.5 T. **Neuroradiology** 2009.
194. Nugent RA, Belkin RI, Neigel JM, Rootman J, Robertson WD, Spinelli J, et al. Graves orbitopathy: correlation of CT and clinical findings. **Radiology** 1990;177(3):675-82.
195. Giacony JA, Kazim M, Rho T, Pfaff C. CT scan evidence of dysthyroid optic neuropathy. **Ophthal Plast Reconstr Surg** 2002;18(3):177-82.
196. Dodds NI, Atcha AW, Birchall D, Jackson A. Use of high-resolution MRI of the optic nerve in Graves' ophthalmopathy. **Br J Radiol** 2009.
197. Prummel MF, Suttrop-Schulten MS, Wiersinga WM, Verbeek AM, Mourits MP, Koornneef L. A new ultrasonographic method to detect disease activity and predict response to immunosuppressive treatment in Graves ophthalmopathy. **Ophthalmology** 1993;100(4):556-61.
198. Fledelius HC, Zimmermann-Belsing T, Feldt-Rasmussen U. Ultrasonically measured horizontal eye muscle thickness in thyroid associated orbitopathy: cross-sectional and longitudinal aspects in a Danish series. **Acta Ophthalmol Scand** 2003;81(2):143-50.
199. Pasquali D, Vassallo P, Esposito D, Bonavolonta G, Bellastella A, Sinisi AA. Somatostatin receptor gene expression and inhibitory effects of octreotide on primary cultures of orbital fibroblasts from Graves' ophthalmopathy. **J Mol Endocrinol** 2000;25(1):63-71.
200. Durak I, Durak H, Ergin M, Yurekli Y, Kaynak S. Somatostatin receptors in the orbits. **Clin Nucl Med** 1995;20(3):237-42.
201. Choi SW, Lee SJ. Thickness changes in the fovea and peripapillary retinal nerve fiber layer depend on the degree of myopia. **Korean J Ophthalmol** 2006;20(4):215-9.
202. Hoh ST, Greenfield DS, Mistlberger A, Liebmann JM, Ishikawa H, Ritch R. Optical coherence tomography and scanning laser polarimetry in normal, ocular hypertensive, and glaucomatous eyes. **Am J Ophthalmol** 2000;129(2):129-35.
203. Bahn RS, Gorman CA. Choice of therapy and criteria for assessing treatment outcome in thyroid-associated ophthalmopathy. **Endocrinol Metab Clin North Am** 1987;16(2):391-407.
204. Sutter EE. The fast m-transform: a fast computation of cross correlations with binary m-sequences. **Soc Ind Appl Math.** 1991(26):686-694.
205. Hood DC, Zhang X, Hong JE, Chen CS. Quantifying the benefits of additional channels of multifocal VEP recording. **Doc Ophthalmol.** 2002a(104):303-320.
206. Hood DC, Greenstein VC. Multifocal VEP and ganglion cell damage: applications and limitations for the study of glaucoma. **Prog Retin Eye Res** 2003;22(2):201-51.
207. Fortune B, Zhang X, Hood DC, Demirel S, Johnson CA. Normative ranges and specificity of the multifocal VEP. **Doc Ophthalmol** 2004;109(1):87-100.
208. Zhang X, Hood DC, Chen CS, Hong JE. A signal-to noise analysis of multifocal VEP responses: an objective definition for poor records. **Doc. Ophthalmol.** 2002(104):287-302.

209. Hood DC, Greenstein VC, Odel JG, Zhang X, Ritch R, Liebmann JM, et al. Visual field defects and multifocal visual evoked potentials: evidence of a linear relationship. **Arch Ophthalmol** 2002;120(12):1672-81.
210. Hood DC, Ohri N, Yang EB, Rodarte C, Zhang X, Fortune B, et al. Determining abnormal latencies of multifocal visual evoked potentials: a monocular analysis. **Doc Ophthalmol** 2004;109(2):189-99.
211. Hood DC, Zhang X, Rodarte C, Yang EB, Ohri N, Fortune B, et al. Determining abnormal interocular latencies of multifocal visual evoked potentials. **Doc Ophthalmol** 2004;109(2):177-87.
212. Shine B, Fells P, Edwards OM, Weetman AP. Association between Graves' ophthalmopathy and smoking. **Lancet** 1990;335(8700):1261-3.
213. Thornton J, Kelly SP, Harrison RA, Edwards R. Cigarette smoking and thyroid eye disease: a systematic review. **Eye (Lond)** 2007;21(9):1135-45.
214. Bartalena L, Marcocci C, Tanda ML, Manetti L, Dell'Unto E, Bartolomei MP, et al. Cigarette smoking and treatment outcomes in Graves ophthalmopathy. **Ann Intern Med** 1998;129(8):632-5.
215. Fells P. Orbital decompression for severe dysthyroid eye disease. **Br J Ophthalmol** 1987;71(2):107-11.
216. Cockerham KP, Pal C, Jani B, Wolter A, Kennerdell JS. The prevalence and implications of ocular hypertension and glaucoma in thyroid-associated orbitopathy. **Ophthalmology** 1997;104(6):914-7.
217. Ben Ayed H, Hamedani M, Bok C, Barraco P, Oubaaz A, Morax S. [Intraocular high pressure in thyroid-associated orbitopathy: physiopathological mechanisms, diagnosis, and management. Three case reports]. **J Fr Ophtalmol** 2002;25(1):15-22.
218. Danesh-Meyer HV, Savino PJ, Deramo V, Sergott RC, Smith AF. Intraocular pressure changes after treatment for Graves' orbitopathy. **Ophthalmology** 2001;108(1):145-50.
219. Nardi M, Bartolomei MP, Romani A. Intraocular pressure changes in secondary positions of gaze in normal subjects and in restrictive ocular motility disorders. . **Graefes Arch Ophthalmol** 1988(226):8-10.
220. Reader AL, 3rd. Normal variations of intraocular pressure on vertical gaze. **Ophthalmology** 1982;89(9):1084-7.
221. Herzog D, Hoffmann R, Schmidtman I, Pfeiffer N, Preussner PR, Pitz S. Is gaze-dependent tonometry a useful tool in the differential diagnosis of Graves' ophthalmopathy? **Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol** 2008;246(12):1737-41.
222. Wessely K. Discussion of Hertel E. Weiterer Beitrag zur Lehre von Augendruck. . **Ber Dtsch Ophthalmol Ges** 1018(41):80-1.
223. Braley A. Malignant exophthalmos. . **Am J Ophthalmol**. 1953 (36(9)):1286-1290.
224. Ghabrial R, Francis IC, Fulcher GR. Transient retinal arterial compromise in Graves' orbitopathy. **Eye (Lond)** 1998;12 (Pt 3a):477-9.

225. Kikkawa DO, Cruz RC, Jr., Christian WK, Rikers S, Weinreb RN, Levi L, et al. Botulinum A toxin injection for restrictive myopathy of thyroid-related orbitopathy: effects on intraocular pressure. **Am J Ophthalmol** 2003;135(4):427-31.
226. Dielemans I, Vingerling JR, Wolfs RC, Hofman A, Grobbee DE, de Jong PT. The prevalence of primary open-angle glaucoma in a population-based study in The Netherlands. The Rotterdam Study. **Ophthalmology** 1994;101(11):1851-5.
227. Whitacre MM, Stein RA, Hassanein K. The effect of corneal thickness on applanation tonometry. **Am J Ophthalmol** 1993;115(5):592-6.
228. Ohtsuka K, Nakamura Y. Open-angle glaucoma associated with Graves disease. **Am J Ophthalmol** 2000;129(5):613-7.
229. da Silva FL, de Lourdes Veronese Rodrigues M, Akaishi PM, Cruz AA. Graves' orbitopathy: frequency of ocular hypertension and glaucoma. **Eye (Lond)** 2009;23(4):957-9.
230. Haefliger IO, von Arx G, Pimentel AR. Pathophysiology of intraocular pressure increase and glaucoma prevalence in thyroid eye disease: a mini-review. **Klin Monbl Augenheilkd**;227(4):292-3.
231. Trokel SL, Jakobiec FA. Correlation of CT scanning and pathologic features of ophthalmic Graves' disease. **Ophthalmology** 1981;88(6):553-64.
232. Ebner R. Dysthyroid optic neuropathy. **Semin Ophthalmol** 2002(17):18-21.
233. Gasser P, Flammer J. Optic neuropathy of Graves' disease. A report of a perimetric follow-up. **Ophthalmologica** 1986;192(1):22-7.
234. Carroll FD, Forbes M. Centrocaecal scotomas due to glaucoma. **Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol** 1968;72(4):643-8.
235. Henson DB, Chaudry S, Artes PH, Faragher EB, Ansons A. Response variability in the visual field: comparison of optic neuritis, glaucoma, ocular hypertension, and normal eyes. **Invest Ophthalmol Vis Sci** 2000;41(2):417-21.
236. Barrett L, Glatt HJ, Burde RM, Gado MH. Optic nerve dysfunction in thyroid eye disease: CT. **Radiology** 1988;167(2):503-7.
237. Labonia AF, Carnovale-Scalzo G, Paola A, De' Morelli G, Scorgia V, Bruzzichessi D, et al. Subclinical visual field alterations are commonly present in patients with Graves' Orbitopathy and are mainly related to the clinical activity of the disease. **Exp Clin Endocrinol Diabetes** 2008;116(6):347-51.
238. Parikh RS, Parikh S, Sekhar GC, Kumar RS, Prabakaran S, Babu JG, et al. Diagnostic capability of optical coherence tomography (Stratus OCT 3) in early glaucoma. **Ophthalmology** 2007;114(12):2238-43.
239. Danesh-Meyer HV, Papchenko T, Savino PJ, Law A, Evans J, Gamble GD. In vivo retinal nerve fiber layer thickness measured by optical coherence tomography predicts visual recovery after surgery for parachiasmal tumors. **Invest Ophthalmol Vis Sci** 2008;49(5):1879-85.

240. Mikelberg FS, Yidegiligne HM, Schulzer M. Optic nerve axon count and axon diameter in patients with ocular hypertension and normal visual fields. **Ophthalmology** 1995;102(2):342-8.
241. Holopigian K, Greenstein VC, Seiple W, Hood DC, Ritch R. Electrophysiologic assessment of photoreceptor function in patients with primary open-angle glaucoma. **J Glaucoma** 2000;9(2):163-8.
242. Goldberg RA, Li TG. Postoperative infection with group A beta-hemolytic Streptococcus after blepharoplasty. **Am J Ophthalmol** 2002;134(6):908-10.
243. Graham SL, Klistorner AI, Grigg JR, Billson FA. Objective VEP perimetry in glaucoma: asymmetry analysis to identify early deficits. **J Glaucoma** 2000;9(1):10-9.
244. Hood DC, Zhang X, Greenstein VC, Kangovi S, Odel JG, Liebmann JM, et al. An interocular comparison of the multifocal VEP: a possible technique for detecting local damage to the optic nerve. **Invest Ophthalmol Vis Sci** 2000;41(6):1580-7.
245. Esser J, Sobczynski H. [Therapy related follow-up studies of visually evoked cortical potentials in patients with endocrine ophthalmopathy (stage 6)]. **Fortschr Ophthalmol** 1988;85(5):541-4.
246. Batch JA, Lepre F. Early diagnosis of Graves' optic neuropathy using visual evoked responses. **Postgrad Med J** 1990;66(778):664-6.
247. Rutecka-Debniak A, Lubinski W, Krzystolik Z. [Visual evoked potentials in diagnosis and monitoring of optic neuropathy in the course of thyroid ophthalmopathy]. **Klin Oczna** 1999;101(5):361-5.
248. Ikeda H, Tremain KE, Sanders MD. Neurophysiological investigation in optic nerve disease: combined assessment of the visual evoked response and electroretinogram. **Br J Ophthalmol** 1978;62(4):227-39.
249. Celesia GG, Kaufman D, Cone S. Effects of age and sex on pattern electroretinograms and visual evoked potentials. **Electroencephalogr Clin Neurophysiol** 1987;68(3):161-71.
250. Chu NS. Pattern-reversal visual evoked potentials: latency changes with gender and age. **Clin Electroencephalogr** 1987;18(3):159-62.
251. Goldberg I, Graham SL, Klistorner AI. Multifocal objective perimetry in the detection of glaucomatous field loss. **Am J Ophthalmol** 2002;133(1):29-39.
252. Chiappa KH, Ropper AH. Evoked potentials in clinical medicine (first of two parts). **N Engl J Med** 1982;306(19):1140-50.
253. Ladenson PW, Stakes JW, Ridgway EC. Reversible alteration of the visual evoked potential in hypothyroidism. **Am J Med** 1984;77(6):1010-4.
254. Stockard J, Hudhes J, Sharbrough F. visual evoked potentials to electronic pattern reversal: latency variations with gender, age, and technical factors. **Am J EEG Technol.** 1979(19):171-204.
255. Abbott RJ, O'Malley BP, Barnett DB, Timson L, Rosenthal FD. Central and peripheral nerve conduction in thyroid dysfunction: the influence of L-thyroxine therapy compared with

- warming upon the conduction abnormalities of primary hypothyroidism. **Clin Sci (Lond)** 1983;64(6):617-22.
256. Klistorner AI, Graham SL. Electroencephalogram-based scaling of multifocal visual evoked potentials: effect on intersubject amplitude variability. **Invest Ophthalmol Vis Sci** 2001;42(9):2145-52.
257. Arvind H, Klistorner A, Graham SL, Grigg JR. Multifocal visual evoked responses to dichoptic stimulation using virtual reality goggles: Multifocal VER to dichoptic stimulation. **Doc Ophthalmol** 2006;112(3):189-99.
258. Bengtsson B. Evaluation of VEP perimetry in normal subjects and glaucoma patients. **Acta Ophthalmol Scand** 2002;80(6):620-6.
259. Klistorner A, Fraser C, Garrick R, Graham S, Arvind H. Correlation between full-field and multifocal VEPs in optic neuritis. **Doc Ophthalmol** 2008;116(1):19-27.
260. Ebers GC. Optic neuritis and multiple sclerosis. **Arch Neurol** 1985;42(7):702-4.
261. Halliday A, Mcdonal W, Mushin J. Delayed visual evoked response in optic neuritis. **Lancet** 1972(i):982-985.
262. Frederiksen JL, Petrera J. Serial visual evoked potentials in 90 untreated patients with acute optic neuritis. **Surv Ophthalmol** 1999;44 Suppl 1:S54-62.
263. Ochoa J, Fowler TJ, Gilliatt RW. Anatomical changes in peripheral nerves compressed by a pneumatic tourniquet. **J Anat** 1972;113(Pt 3):433-55.
264. Hufnagel TJ, Hickey WF, Cobbs WH, Jakobiec FA, Iwamoto T, Eagle RC. Immunohistochemical and ultrastructural studies on the exenterated orbital tissues of a patient with Graves' disease. **Ophthalmology** 1984;91(11):1411-9.
265. Kothe AC. The effect of posture on intraocular pressure and pulsatile ocular blood flow in normal and glaucomatous eyes. **Surv Ophthalmol** 1994;38 Suppl:S191-7.
266. Liu JH, Kripke DF, Hoffman RE, Twa MD, Loving RT, Rex KM, et al. Nocturnal elevation of intraocular pressure in young adults. **Invest Ophthalmol Vis Sci** 1998;39(13):2707-12.
267. Buys YM, Alasbali T, Jin YP, Smith M, Gouws P, Geffen N, et al. Effect of sleeping in a head-up position on intraocular pressure in patients with glaucoma. **Ophthalmology**;117(7):1348-51.
268. Quigley HA, Addicks EM, Green WR. Optic nerve damage in human glaucoma. III. Quantitative correlation of nerve fiber loss and visual field defect in glaucoma, ischemic neuropathy, papilledema, and toxic neuropathy. **Arch Ophthalmol** 1982;100(1):135-46.
269. Kerrigan-Baumrind LA, Quigley HA, Pease ME, Kerrigan DF, Mitchell RS. Number of ganglion cells in glaucoma eyes compared with threshold visual field tests in the same persons. **Invest Ophthalmol Vis Sci** 2000;41(3):741-8.
270. Fortune B, Demirel S, Zhang X, Hood DC, Patterson E, Jamil A, et al. Comparing multifocal VEP and standard automated perimetry in high-risk ocular hypertension and early glaucoma. **Invest Ophthalmol Vis Sci** 2007;48(3):1173-80.

271. Seiple W, Holopigian K, Clemens C, Greenstein VC, Hood DC. The multifocal visual evoked potential: an objective measure of visual fields? **Vision Res** 2005;45(9):1155-63.
272. Chen CS, Hood DC, Zhang X, Karam EZ, Liebmann JM, Ritch R, et al. Repeat reliability of the multifocal visual evoked potential in normal and glaucomatous eyes. **J Glaucoma** 2003;12(5):399-408.
273. Fortune B, Demirel S, Zhang X, Hood DC, Johnson CA. Repeatability of normal multifocal VEP: implications for detecting progression. **J Glaucoma** 2006;15(2):131-41.
274. Laitt RD, Hoh B, Wakeley C, Kabala J, Harrad R, Potts M, et al. The value of the short tau inversion recovery sequence in magnetic resonance imaging of thyroid eye disease. **Br J Radiol** 1994;67(795):244-7.
275. Pauleit D, Schuller H, Textor J, Leutner C, Keller E, Sommer T, et al. [MR relaxation time measurements with and without selective fat suppression (SPIR) in endocrine orbitopathy]. **Rofo** 1997;167(6):557-64.
276. Hallin ES, Feldon SE. Graves' ophthalmopathy: II. Correlation of clinical signs with measures derived from computed tomography. **Br J Ophthalmol** 1988;72(9):678-82.
277. Demer JL, Kerman BM. Comparison of standardized echography with magnetic resonance imaging to measure extraocular muscle size. **Am J Ophthalmol** 1994;118(3):351-61.
278. Tian S, Nishida H, Isberg B, Lennerstrand G. MRI measurements of normal extraocular muscles and other orbital structures. **Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol** 2000(238):393-404.
279. Gentry LR. Anatomy of the orbit. **Neuroimaging Clin N Am** 1998(8):171-194.
280. Ettl A, kramer J, Daxer A, Koornneef L. High-resolution magnetic resonance imaging of the normal extraocular musculature. **Eye** 1997(11):793-797.
281. Nakagawa T. Topographic anatomical studies on the orbit and its contents. . **Ada Soc. Ophth. Jap.** 1965(69):2155-2179.
282. Miller JM. Functional anatomy of normal human rectus muscles. **Vision Res** 1989;29(2):223-40.
283. Demer JL, Miller JM, Koo EY, Rosenbaum AL. Quantitative magnetic resonance morphometry of extraocular muscles: a new diagnostic tool in paralytic strabismus. **J Pediatr Ophthalmol Strabismus** 1994;31(3):177-88.
284. Demer JL, Miller JM. Magnetic resonance imaging of the functional anatomy of the superior oblique muscle. **Invest Ophthalmol Vis Sci** 1995;36(5):906-13.
285. Dunsky IL. Normative data for hertel exophthalmometry in a normal adult black population. **Optom Vis Sci** 1992;69(7):562-4.
286. Ossoinig KC. The role of standardized ophthalmic echography in the management of Graves' ophthalmopathy. **Dev Ophthalmol** 1989;20:28-37.
287. Matsuo H, Motomura M, Takeo G, Yoshimura T, Tsujihata M, Nagataki S. Magnetic resonance imaging in diagnosis and follow-up of minimal thyroid ophthalmopathy. **Jpn J Med** 1991;30(3):229-32.

288. Troelstra A, Rijneveld WJ, Kooijman AC, Houtman WA. Correlation between NMR scans of extraocular muscles and clinical symptoms in Graves' ophthalmopathy. **Doc Ophthalmol** 1988;70(2-3):243-9.
289. Gupta MK, Perl J, Beham R, Sheeler LR, Foster JA, Gliga M, et al. Effect of 131 iodine therapy on the course of Graves' ophthalmopathy: a quantitative analysis of extraocular muscle volumes using orbital magnetic resonance imaging. **Thyroid** 2001;11(10):959-65.
290. Lutzemberger L, Salvetti O. Volumetric analysis of CT orbital images. **Med Biol Eng Compt** 1998(36):661-666.
291. Firbank MJ, Coulthard A. Evaluation of a technique for estimation of extraocular muscle volume using 2D MRI. **Br J Radiol** 2000;73(876):1282-9.
292. Yamamoto K, Itoh K, Yoshida S. A quantitative analysis of orbital soft tissue in Graves' disease based on B-mode ultrasonography. **Endocrinol Jpn** 1979(26):255-261.
293. Forbes G, Gorman CA, Gehring D, Baker HL, Jr. Computer analysis of orbital fat and muscle volumes in Graves ophthalmopathy. **AJNR Am J Neuroradiol** 1983;4(3):737-40.
294. Forbes G, Gehring DG, Gorman CA, Brennan MD, Jackson IT. Volume measurements of normal orbital structures by computed tomographic analysis. **AJR Am J Roentgenol** 1985;145(1):149-54.
295. Feldon SE, Lee CP, Muramatsu SK, Weiner JM. Quantitative computed tomography of Graves' ophthalmopathy. Extraocular muscle and orbital fat in development of optic neuropathy. **Arch Ophthalmol** 1985;103(2):213-5.
296. Feldon SE, Levin L, Liu SK. Graves' ophthalmopathy. Correlation of saccadic eye movements with age, presence of optic neuropathy, and extraocular muscle volume. **Arch Ophthalmol** 1990;108(11):1568-71.
297. Hudson HL, Feldon SE. Late overcorrection of hypotropia in Graves ophthalmopathy. Predictive factors. **Ophthalmology** 1992;99(3):356-60.
298. Gorman CA, Garrity JA, Fatourech V, Bahn RS, Petersen IA, Stafford SL, et al. The aftermath of orbital radiotherapy for graves' ophthalmopathy. **Ophthalmology** 2002;109(11):2100-7.
299. Gorman C. Radiotherapy for Graves' ophthalmopathy: Results at one year. **Thyroid** 2002(12):251-255.
300. Nishida Y, Aoki Y, Hayashi O. Volume measurement of horizontal extraocular muscles with resonance imaging. **Jpn J Ophthalmol** 1996(40):439-446.
301. Yeatts RP. Graves' ophthalmopathy. **Med Clin North Am** 1995;79(1):195-209.
302. Rundle F, Pochin E. The orbital tissues in thyrotoxicosis: a quantitative analysis relating to exophthalmos. **Clin. Sci** 1944(5):51-74.
303. Peyster R, Ginsberg F, Silber J, Adler L. Exophthalmos caused by excessive fat: CT volumetric analysis and differential diagnosis. **Am J Roentgenol** 1986(146):459-464.

304. Forbes G, Gorman CA, Brennan MD, Gehring DG, Ilstrup DM, Earnest Ft. Ophthalmopathy of Graves' disease: computerized volume measurements of the orbital fat and muscle. **AJNR Am J Neuroradiol** 1986;7(4):651-6.
305. Dickinson AJ. Clinical Manifestations. En: Wiersinga WM, Kahaly, G.J (eds), editor. Graves' Orbitopathy: A Multidisciplinary Approach. Basel: Karger; 2007. p. 1-26.
306. Feldon SE, Weiner JM. Clinical significance of extraocular muscle volumes in Graves' ophthalmopathy: a quantitative computed tomography study. **Arch Ophthalmol** 1982;100(8):1266-9.
307. Anderson R, Tweeten J, Patrinely J. Disthyroid optic neuropathy without extramuscle involvement. **Ophthalmic Surg** 1989(20):568-74.
308. Kazim M, Trokel SL, Acaroglu G, Elliott A. Reversal of dysthyroid optic neuropathy following orbital fat decompression. **Br J Ophthalmol** 2000;84(6):600-5.
309. Hudson HL, Levin L, Feldon SE. Graves exophthalmos unrelated to extraocular muscle enlargement. Superior rectus muscle inflammation may induce venous obstruction. **Ophthalmology** 1991;98(10):1495-9.
310. Nishikawa M, Yoshimura M, Toyoda N, Masaki H, Yonemoto T, Gondou A, et al. Correlation of orbital muscle changes evaluated by magnetic resonance imaging and thyroid-stimulating antibody in patients with Graves' ophthalmopathy. **Acta Endocrinol (Copenh)** 1993;129(3):213-9.
311. Kahaly G, Diaz M, Just M, Beyer J, Lieb W. Role of octreoscan and correlation with MR imaging in Graves' ophthalmopathy. **Thyroid** 1995;5(2):107-11.
312. Polito E, Leccisotti A. MRI in Graves orbitopathy: recognition of enlarged muscles and prediction of steroid response. **Ophthalmologica** 1995;209(4):182-6.
313. Kirsch EC, Kaim AH, De Oliveira MG, von Arx G. Correlation of signal intensity ratio on orbital MRI-TIRM and clinical activity score as a possible predictor of therapy response in Graves' orbitopathy--a pilot study at 1.5 T. **Neuroradiology**;52(2):91-7.
314. Perros P, Neoh C, Dickinson J. Thyroid eye disease. **BMJ** 2009;338:b560.
315. Wiersinga WM, Prummel MF, Terwee CB. Effects of Graves' ophthalmopathy on quality of life. **J Endocrinol Invest** 2004;27(3):259-64.

